

1222·2022
800
ANNI



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Università degli Studi di Padova

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino

Direttore: Prof.ssa Liviana Da Dalt

UOC di Neurochirurgia Pediatrica

Direttore: Prof. Domenico D'Avella

TESI DI LAUREA

**Le neoplasie intramidollari spinali
in età pediatrica:
serie clinica monocentrica**

Relatore: Prof. Luca Denaro

Correlatore: Dott. Roberto Giammalva

Laureando: Alessandro Trento

Anno Accademico 2021-2022

Indice

1	INTRODUZIONE	7
1.1	<i>Epidemiologia e istotipi.....</i>	8
1.2	<i>Aspetti genetici</i>	13
1.3	<i>Clinica.....</i>	15
1.4	<i>Imaging.....</i>	16
1.5	<i>Terapia</i>	18
1.5.1	Tecnica chirurgica	19
1.5.2	Monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio	20
1.5.3	Radioterapia, chemioterapia e terapia a bersaglio molecolare	22
1.6	<i>Outcome dopo trattamento.....</i>	23
1.6.1	Outcome funzionale.....	23
1.6.2	Outcome oncologico	25
2	SCOPO DELLO STUDIO	27
3	MATERIALI E METODI	29
3.1	<i>Serie clinica</i>	29
3.2	<i>Revisione sistematica della letteratura.....</i>	30
4	RISULTATI.....	33
4.1	<i>Serie clinica</i>	33
4.1.1	Caso 1.....	35
4.1.2	Caso 2.....	36
4.1.3	Caso 3.....	37
4.1.4	Caso 4.....	38
4.1.5	Caso 5.....	39
4.2	<i>Revisione sistematica della letteratura.....</i>	43
4.2.1	Numero di pazienti.....	45
4.2.2	Aspetti demografici.....	45
4.2.3	Istotipo tumorale	45
4.2.4	Localizzazione ed estensione della neoplasia	46
4.2.5	Presentazione clinica.....	47
4.2.6	Imaging.....	48
4.2.7	Trattamento chirurgico	48
4.2.8	Monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio	49
4.2.9	Trattamento oncologico.....	50
4.2.10	Outcome neurologico	51

4.2.11	Outcome oncologico	51
4.2.12	Deformità spinale e approccio chirurgico alle lamine vertebrali..	52
5	DISCUSSIONE	53
6	CONCLUSIONI.....	79
7	MATERIALI AGGIUNTIVI	81
8	BIBLIOGRAFIA	89

Riassunto

Presupposti: le neoplasie intramidollari spinali in età pediatrica rappresentano lesioni rare, eterogenee per istologia, clinica e prognosi. Il loro management è cambiato radicalmente grazie alle tecniche microchirurgiche e al monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio, che facilitano l'asportazione radicale del tumore e di conseguenza ne influenzano l'outcome (oncologico e funzionale).

Scopo dello studio: esaminare le caratteristiche peculiari e il management delle neoplasie intramidollari pediatriche trattate presso l'Azienda Ospedaliera di Padova, confrontandole con una revisione sistematica della letteratura.

Materiali e metodi: mediante ricerca nel sistema informatico Galileo, sono stati valutati pazienti operati presso l'U.O.C. di Neurochirurgia Pediatrica che avessero subito interventi per lesioni spinali tra 2013 e 2022, escludendo i casi di età superiore ai 18 anni e considerando i soli tumori intramidollari. È stata poi effettuata una revisione sistematica dei casi presenti in letteratura tramite la piattaforma PubMed, includendo articoli pubblicati tra il 1992 e il 2022, che riportassero caratteristiche epidemiologiche e cliniche dei pazienti, localizzazione e istotipo del tumore, imaging utilizzato, trattamento e outcome (funzione neurologica, deformità vertebrali post-operatorie, sopravvivenza cumulativa e libera da malattia).

Risultati: la serie clinica consiste di 5 pazienti, 4 maschi e una femmina, di età media 7 anni e 8 mesi. Sono stati riscontrati 2 gangliogliomi, 2 ependimomi e un tumore glioneuronale di basso grado; i pazienti si presentavano con dolore (80%) e disturbi motori (60%). In tutti si è ottenuta un'asportazione radicale della neoplasia e un miglioramento neurologico, nessun paziente è deceduto né si sono sviluppate recidive di malattia o deformità vertebrali. Dalla revisione sistematica, che include 136 pazienti descritti in 102 articoli, emergono simili caratteristiche epidemiologiche, un quadro istologico e clinico variegato e una certa eterogeneità anche nel tipo di trattamento, che si riflette nella varietà di outcome osservata.

Conclusioni: l'esperienza padovana si inserisce nel periodo di continuo miglioramento nel management delle neoplasie intramidollari nel bambino. Gli ottimi risultati prognostici derivano dalla possibilità di asportazione radicale, grazie a microchirurgia e monitoraggio neurofisiologico. La revisione sistematica conferma i vantaggi di questo approccio, offrendo uno sguardo d'insieme organico su queste neoplasie nel paziente pediatrico.

Abstract

Background: pediatric intramedullary spinal cord tumors (IMSCTs) are rare, heterogenous lesions with different histological, clinical and prognostic features. The management of such neoplasms radically evolved thanks to microsurgical techniques and intraoperative neurophysiological monitoring (IONM), which facilitate gross total resection and thus improve oncological and functional outcomes.

Objective: to evaluate the peculiar characteristics and management of pediatric IMSCTs treated at a single institution (Padua University Hospital) and compare them with a systematic review of the literature.

Materials and methods: utilizing the Galileo database, an internal hospital registry, patients who were treated for spinal lesions in the Department of Pediatric Neurosurgery between 2013 and 2022 were evaluated. Patients older than 18 years, with intradural extramedullary or extradural tumors were excluded. Then, an exhaustive review of cases of pediatric IMSCTs published between 1992 and 2022 via the PubMed platform was performed, including articles reporting epidemiological and clinical features, histology and localization of the tumor, imaging findings, treatment, post-operative neurological status, subsequent spinal deformities, cumulative and progression-free survival.

Results: 5 cases (M:F = 4:1, 7.7 ± 3.3 years old) were retrieved. There were 2 gangliogliomas, 2 ependymomas and one low-grade glioneuronal tumor; frequent symptoms were pain (80%) and motor deficits (60%). All patients underwent gross total resection (GTR). A neurological improvement was always seen, and no patients died. Recurrences nor spinal deformity were observed. The systematic review found 136 patients with similar epidemiological characteristics in 102 articles and highlighted the wide variety of clinical and histological features, treatment options and outcomes achieved.

Conclusions: during this time of continuous improvement in managing pediatric IMSCTs, the Padua experience showed good prognostic results, thanks to the possibility of achieving GTR through microsurgery and IONM. The systematic review confirms the advantages of this aggressive approach and offers an organic overview on pediatric IMSCTs.

1 INTRODUZIONE

I tumori spinali intramidollari costituiscono circa il 4-10% delle neoplasie del sistema nervoso centrale.¹⁻⁵ Sono rari in qualsiasi età, compresa l'età pediatrica, e non vi sono differenze nell'incidenza tra maschi e femmine. Considerando i tumori spinali nella loro suddivisione in intramidollari, intradurali extramidollari ed extradurali, nel bambino i tumori intramidollari rappresentano il 35-55% delle neoplasie spinali, una percentuale superiore rispetto all'adulto dove il 20% dei tumori spinali sono intramidollari.^{2,4-6}

Gli istotipi più frequenti sono dati da astrocitomi di basso grado ed ependimomi, che costituiscono fino al 90% delle lesioni intramidollari. Nei bambini più piccoli sono maggiormente rappresentati i gliomi di basso grado, mentre l'incidenza degli ependimomi aumenta con l'andare dell'età, diventando l'istotipo prevalente nell'adulto. Altri possibili istotipi sono costituiti da emangioblastomi, gangliogliomi e lipomi.^{2,5,7-9}

La patogenesi di questi tumori non è nota. È stata descritta l'associazione con alcune sindromi genetiche quali la neurofibromatosi di tipo 1 e 2, la sclerosi tuberosa e la sindrome di Von Hippel-Lindau. Sono stati riportati anche casi di astrocitomi indotti da radiazioni.^{7,9,10}

Dal punto di vista clinico, i tumori intramidollari si manifestano in maniera subdola, e il sintomo iniziale più frequente è dato da dolore diffuso alla schiena in sede cervicale o lombare, a seconda del livello al quale si trova la lesione. Successivamente compaiono deficit motori e/o sensitivi, raramente disturbi sfinteriali. Circa un terzo dei pazienti si presenta con scoliosi.^{4,5,7-12}

La diagnosi si basa sull'imaging e la risonanza magnetica (RM) con e senza mezzo di contrasto costituisce la metodica di scelta. La RM preoperatoria consente di distinguere i principali istotipi sulla base di alcune caratteristiche tipiche,^{10,13,14} anche se per la conferma diagnostica è fondamentale l'esame istologico dopo rimozione chirurgica.

È importante diagnosticare precocemente queste lesioni in quanto il più rilevante predittore di recupero delle funzioni neurologiche è rappresentato dall'entità dei deficit neurologici preoperatori. Quindi prima viene diagnosticato il tumore, minore è la probabilità che il paziente presenti già delle disabilità severe e maggiore è la sua probabilità di recupero. Un altro dato fondamentale nell'ambito della prognosi

è il grado del tumore, in quanto lesioni di alto grado sono segnate da una scarsa sopravvivenza cumulativa e sopravvivenza libera da malattia, oltre che da un basso recupero funzionale.^{1,5,6,15}

La chirurgia rappresenta il cardine della terapia dei tumori spinali intramidollari pediatrici. Un tempo si preferiva un approccio conservativo costituito da biopsia, decompressione durale e radioterapia a causa dei possibili gravi danni neurologici legati al danneggiamento del midollo spinale sano adiacente alla massa.^{2,4,14} Oggi, grazie agli avanzamenti tecnologici in ambito microchirurgico, all'introduzione di strumenti quali l'aspiratore ad ultrasuoni o il laser al neodimio e all'utilizzo del monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio, si preferisce invece un atteggiamento più aggressivo, con l'obiettivo di ottenere una resezione totale o subtotale del tumore,^{1,16} definite come l'asportazione rispettivamente del 95% e del 80-95% della massa. Con questo metodo si ottengono buoni risultati a medio-lungo termine, senza ricorrere all'uso della radioterapia, che può avere effetti deleteri sul midollo e sulla colonna in accrescimento.^{5,17}

1.1 Epidemiologia e istotipi

I tumori intramidollari in età pediatrica sono lesioni molto rare, con un'incidenza che va dai 100 ai 200 casi all'anno negli Stati Uniti.¹⁸ Non sembra esserci predilezione di sesso.

Come già sottolineato, fino al 90% di questi tumori è costituito da astrocitomi di basso grado, in assoluto le lesioni più frequenti nel bambino, e da ependimomi, la cui incidenza cresce con l'aumentare dell'età.^{14,19,6,20} Altri possibili istotipi riscontrabili sono costituiti da gangliogliomi, emangioblastomi, lipomi, tumori neuroectodermici primitivi (PNET) e tumori teratoidi/rabdoidi atipici.²¹⁻²⁵

Gli astrocitomi di basso grado (60% dei tumori intramidollari pediatrici) sono l'astrocitoma pilocitico (grado I WHO) e l'astrocitoma fibrillare (grado II WHO). Macroscopicamente, appaiono di colore grigio-giallastro. All'esame istologico, invece, l'astrocitoma pilocitico è caratterizzato da astrociti allungati bipolari, fibre di Rosenthal intracitoplasmatiche e corpi granulari eosinofili.^{13,26} Tra i tumori intramidollari è quello con la miglior prognosi, essendo una lesione ben delimitata e rimuovibile agevolmente, avendo un piano di cleavage tra la massa e il midollo sano facilmente identificabile.^{11,27} Al contrario, l'astrocitoma fibrillare è un tumore infiltrante il parenchima circostante, che presenta un moderato pleomorfismo

nucleare e ipercellularità senza mitosi.¹³ In questo tipo di astrocitoma si riesce quindi ad ottenere meno frequentemente una resezione totale, in quanto i bordi sono meno definiti.^{8,10} La prognosi perciò sarà peggiore rispetto all'astrocitoma pilocitico e all'ependimoma. Gli astrocitomi di alto grado sono invece rappresentati dall'astrocitoma anaplastico (grado III WHO) e dal glioblastoma multiforme (grado IV WHO), i quali formano lo 0.5-1% dei gliomi spinali. Sono lesioni altamente infiltranti, con margini poco definiti e a pessima prognosi.^{1,3} All'esame istologico si nota un'elevata attività mitotica, zone di necrosi e neoangiogenesi.²⁸

Gli ependimomi spinali si pensa originino da residui del canale centrale rivestiti da cellule ependimali.²⁹ Anch'essi si suddividono in 4 categorie in base al grading. Gli ependimomi di grado I non sono di norma tumori intramidollari, in quanto rappresentati dal subependimoma, tumore benigno intraventricolare, e dall'ependimoma mixopapillare, che origina nella regione del filum terminale.³⁰ Il più frequente ependimoma intramidollare è invece l'ependimoma classico (grado II), lesione ben delimitata caratterizzata istologicamente dalla presenza di pseudorosette vascolari (cellule tumorali che si dispongono radialmente rispetto ai vasi). Meno frequentemente possono essere presenti delle vere rosette ependimali, dove le cellule si dispongono in modo circolare a formare un canale centrale.⁹ Macroscopicamente sono lesioni rosso-grigiastre con un piano di cleavage ben definito, dunque sono lesioni rimuovibili senza particolari difficoltà, dove l'obiettivo deve essere la rimozione totale.^{6,31}

Per quanto riguarda i gangliogliomi, in passato si ritenevano rari, mentre oggi si ritiene possano costituire fino al 15% dei tumori intramidollari in età pediatrica.^{13,32} Tipicamente sono lesioni di grado I, raramente si possono osservare gangliogliomi di grado II/III, con aspetti di necrosi, mitosi e neoangiogenesi.³³ Sono costituiti da cellule gangliari binucleate, contenenti corpi granulari eosinofili e un nucleolo prominente, e da elementi gliali. Questi tumori crescono lentamente, ma hanno un alto tasso di recidiva locale dopo resezione. Come gli astrocitomi, anch'essi non presentano un piano dissezionale ben definito, quindi non sempre sono facilmente rimuovibili.^{14,34}

Gli emangioblastomi sono tumori vascolari benigni (grado I WHO). A livello spinale possono trovarsi in sede intradurale extramidollare o extradurale, ma nel 75% dei casi sono intramidollari.³⁵ Costituiscono meno del 10% dei tumori spinali e raramente si trovano nel bambino. Nella metà dei casi sono associati alla sindrome

di Von Hippel-Lindau.^{13,22} Macroscopicamente sono lesioni nodulari ben circoscritte di colore rosso-arancio, mentre all'esame istologico si notano grandi cellule vacuolate immerse in una fitta rete di capillari. A causa della loro elevata vascolarizzazione possono sanguinare, quindi prima della resezione chirurgica si può eseguire una embolizzazione endovascolare per diminuire il rischio di emorragie.³⁶

Un'altra neoformazione vascolare piuttosto frequente è rappresentata dall'angioma cavernoso, caratterizzato dalla presenza di tessuto endoteliale appiattito con spazi cistici dilatati ripieni di sangue. Come gli emangioblastomi, sono tumori a rischio emorragico, maggiore in età pediatrica rispetto all'età adulta. L'asportazione radicale costituisce il trattamento di scelta e risulta associata a una migliore prognosi rispetto alla terapia conservativa.³⁷

I lipomi rappresentano l'1% dei tumori spinali, e la localizzazione intramidollare è particolarmente rara. Istologicamente sono costituiti da tessuto adiposo maturo. Nonostante siano lesioni ben delimitate, risultano fortemente adesi al tessuto circostante. La resezione chirurgica totale è dunque difficile, e di rado contribuisce a migliorare le funzioni neurologiche.^{14,38}

Un altro tipo di lesione intramidollare piuttosto raro è rappresentato dalle cisti. Queste possono presentare pareti con diverse caratteristiche. Per esempio, le cisti epidermoidi sono composte da tessuto epiteliale squamoso stratificato contornato da fibre di collagene,³⁹ mentre le cisti aracnoidee mostrano un epitelio cuboide ricoperto da saltuarie cellule aracnoidee appiattite e delimitato sul versante basale da tessuto connettivo contenente vasi sanguigni.⁴⁰ Le cisti neurenteriche, invece, presentano un epitelio colonnare ciliato pseudostratificato, simile all'epitelio intestinale. Anche in questo caso lo strato epiteliale risulta adagiato su tessuto fibrocollagenosico.⁴¹ Le formazioni cistiche sono spesso di origine congenita e possono essere associate a difetti del tubo neurale quali seno dermico spinale.⁴² Il trattamento di scelta ancora una volta è rappresentato dall'asportazione totale della lesione, in quanto procedure quali fenestrazione o resezione parziale della cisti, nonostante portino a regressione dei sintomi, sono associate ad un elevato tasso di ricorrenza.^{40,41}

I tumori neuroectodermici primitivi (PNET) e i tumori teratoidi/rabdoidi atipici (ATRT) sono tumori rarissimi a livello spinale che occasionalmente possono essere intramidollari. I primi rappresentano lesioni aggressive di origine embrionale

costituite da piccole cellule blu che possono differenziarsi verso la linea astrocitaria, ependimale, melanocitica, o muscolare,^{13,43} mentre i secondi sono tumori maligni dall'elevata cellularità di incerta origine, definiti rabdoidi per la somiglianza delle cellule neoplastiche con cellule di raddomiosarcoma (abbondante citoplasma eosinofilo e nucleo eccentrico).⁴⁴ La prognosi di entrambi i tipi è scarsa.

Anche i teratomi possono presentare una prognosi pessima. Essi si localizzano a livello del midollo spinale molto di rado⁴⁵ e sono tumori che possono presentare qualsiasi tessuto derivante dai 3 foglietti germinativi, quale epitelio squamoso pluristratificato con ghiandole sebacee e follicoli piliferi, tessuto ghiandolare secernente mucina, tessuto muscolare, adiposo, follicoli tiroidei... Nel caso vi siano solamente elementi tissutali differenziati, il teratoma si definisce maturo e in questo caso la resezione totale o subtotale della neoplasia garantisce un buon outcome. Al contrario, quando sono presenti componenti immature, di solito di origine neuroepiteliale, il teratoma viene definito immaturo e presenta un alto tasso di recidiva,⁴⁶ quindi si deve necessariamente tentare di ottenere l'asportazione completa del tumore, dato che l'aggiunta di chemio/radioterapia adiuvante ad una resezione subtotale non sembra impattare favorevolmente la prognosi. Questa purtroppo rimane scarsa, in quanto molti pazienti muoiono entro un anno dall'intervento chirurgico.^{47,48}

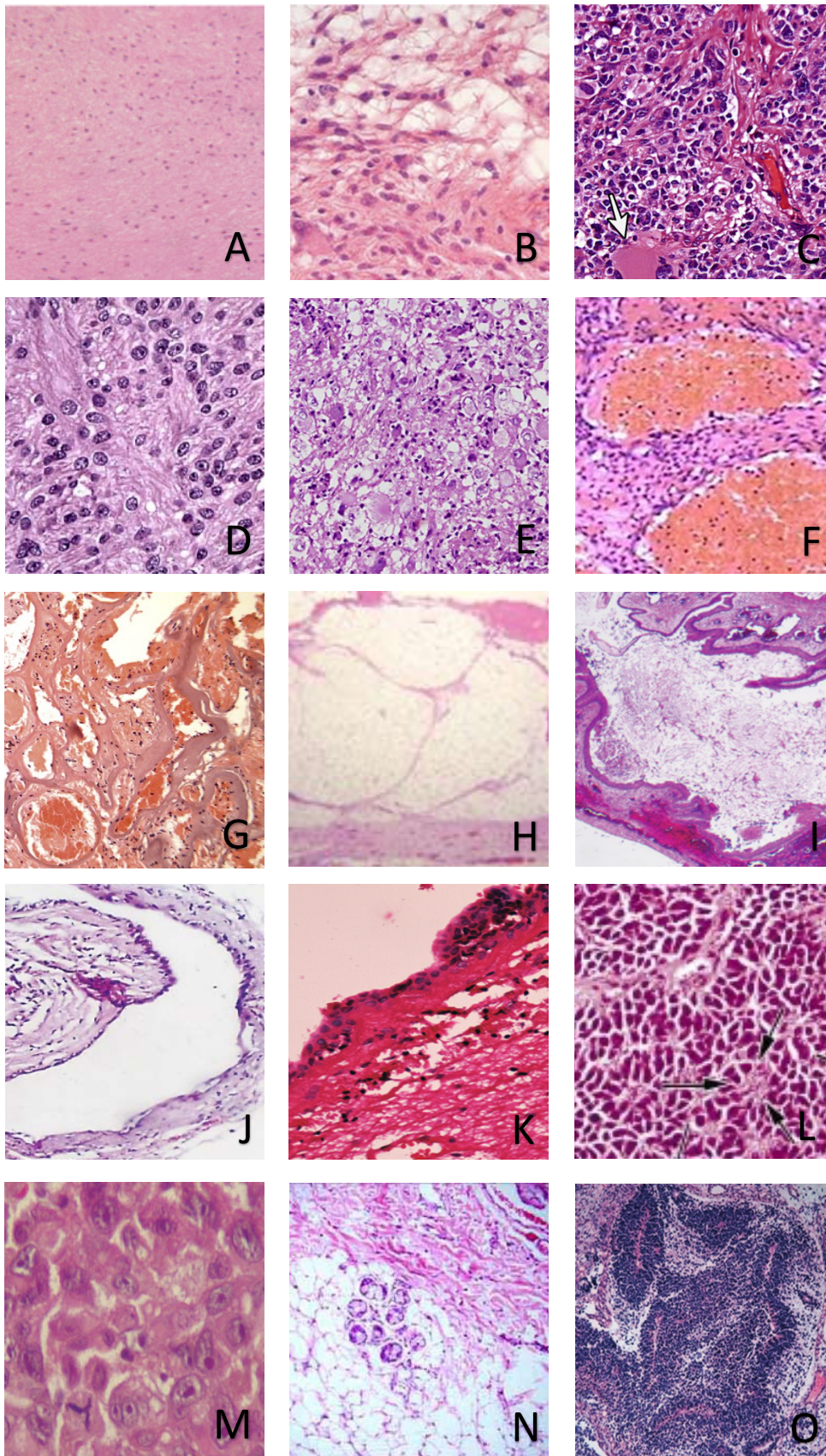


Figura 1. Esempi di quadri istologici in ematossilina-eosina. A. Astrocitoma pilocitico (grado I WHO): neoplasia gliale di basso grado con background eosinofilo (da Ellis et al., 2011⁴⁹); B. Astrocitoma di grado II sec. WHO: tumore a crescita reticolare e fibrillare (da Klase et al., 2007⁵⁰); C. Glioblastoma (grado IV WHO): quadro ad elevata cellularità con cellule bizzarre (da Handis et al.,

2021⁵¹); D. Ependimoma a cellule chiare (grado II WHO): cellule chiare, discreto pleomorfismo nucleare, sporadiche mitosi e aree di necrosi (da Bapuraj et al., 2007⁵²); E. Ganglioglioma (grado I): combinazione di cellule neuronali e gliali (da Deora et al., 2019⁵³); F. Emangioblastoma, 3 elementi: cellule endoteliali, alcuni periciti e grandi cellule stromali, spesso vacuolate (da Campos et al., 2010⁵⁴); G. Angioma cavernoso: fitti vasi congesti dalle sottili pareti di tipo venoso (da Kolia et al., 2009⁵⁵); H. Lipoma: lobuli di tessuto adiposo separati da setti fibrosi a partenza dalla capsula (da Fleming et al., 2010²³); I. Cisti epidermoide: epitelio squamoso cheratinizzante e detriti cheratinici (da Coulthard et al., 2021⁵⁶); J. Cisti aracnoide: epitelio cuboide appiattito ricoperto da rare cellule aracnoidi (da Lmejati et al., 2008⁵⁷); K. Cisti neurenterica: epitelio colonnare ciliato pseudostratificato (da Jhawar et al., 2012⁴¹); L. PNET: numerose piccole cellule blu. Freccia: rosetta di Homer-Wright (da Koeller et al., 2000³⁵); M. ATRT: cellule a fenotipo "rabdoide" (da Tinsa et al., 2008⁵⁸); N. Teratoma maturo: tessuto adiposo con ghiandole secernenti mucina (da Sharma et al., 2009⁵⁹); O. Teratoma immaturo: tessuto neurale immaturo formante tubi neurali (da Han et al., 2015⁶⁰).

1.2 Aspetti genetici

La patogenesi dei tumori spinali intramidollari non è nota, ma viene riconosciuta l'associazione con alcune sindromi genetiche, quali la neurofibromatosi di tipo 1 e di tipo 2, la sindrome di Von Hippel-Lindau, la sclerosi tuberosa, la sindrome di Turcot e altre.^{10,61}

Nel contesto della neurofibromatosi di tipo 1 (NF1) possono svilupparsi degli astrocitomi intramidollari. Questa sindrome genetica a trasmissione autosomica dominante ha una prevalenza di 1 su 3000 nati vivi, ed è causata da mutazioni a carico del gene NF1 sul cromosoma 17.⁶² La diagnosi, in pazienti senza un familiare diagnosticato con NF1, si pone quando sono presenti due o più delle seguenti alterazioni: sei o più macchie caffelatte superiori ai 5 mm di diametro in individui in età prepuberale o superiori ai 15 mm in età postpuberale, lentiggini nel cavo ascellare o all'inguine, due o più neurofibromi di qualsiasi tipo o un neurofibroma plessiforme, un glioma del nervo ottico, noduli iridei di Lisch o due o più anomalie coroidiche o una lesione ossea peculiare quale la displasia dello sfenoide, tibia arcuata in senso anterolaterale o pseudoartrosi di un osso lungo.⁶³ I gliomi associati alla NF1 si trovano solitamente a livello del nervo ottico, del chiasma ottico o dell'ipotalamo, e sono di grado I (astrocitomi pilocitici). A livello della colonna comunemente si trovano multipli neurofibromi plessiformi paraspinali, mentre astrocitomi intramidollari si ritrovano nel 2-6% di pazienti con NF1.⁶⁴

La presenza di ependimomi spinali intramidollari può invece essere associata alla neurofibromatosi di tipo 2 (NF2), sindrome a trasmissione autosomica dominante con una prevalenza di 1 su 60000 nati vivi, legata a mutazioni del gene NF2 sul

cromosoma 22.⁶⁵ Nella NF2 si possono riscontrare schwannomi, tipicamente vestibolari e bilaterali, e meningiomi o ependimomi craniali o spinali. Il fenotipo della NF2 riscontrabile in età pediatrica viene detto fenotipo di Wishart: si sviluppa in presenza di mutazioni troncanti nel gene NF2 e clinicamente è caratterizzato da tumori a rapida progressione che insorgono prima dei 20 anni. Nell'adulto invece si parla invece di fenotipo di Gardner, dove si presentano tumori meno aggressivi in età più avanzata.⁶⁶

La diagnosi di emangioblastomi spinali, cerebellari o retinici deve porre il forte sospetto di sindrome di Von Hippel-Lindau (VHL), patologia genetica a trasmissione autosomica dominante legata a mutazioni del gene VHL sul cromosoma 3. Questo gene codifica per una proteina che regola HIF-1 α (hypoxia induced factor 1 α), fattore di trascrizione coinvolto nei processi di neoangiogenesi, di adattamento metabolico cellulare e di resistenza all'apoptosi. Se VHL è mutato, aumenta la predisposizione allo sviluppo di diversi tipi di tumori quali emangioblastomi, tumori del sacco endolinfatico, feocromocitomi, paragangliomi, tumori renali e tumori pancreatici cistici e neuroendocrini. Fino al 30% dei pazienti sviluppa emangioblastomi spinali, più comunemente in sede intramidollare.^{67,68}

Oltre a queste alterazioni genetiche ereditarie, recentemente sono state evidenziate mutazioni con possibile significato prognostico e terapeutico nei tumori intramidollari pediatrici sporadici. Nei gliomi di basso grado, una delle alterazioni molecolari più studiate è la fusione KIAA1549-BRAF, che causa l'iperattivazione della via delle MAP chinasi.⁶⁹ Gli astrocitomi che presentano questa fusione hanno una prognosi migliore di quelli che non la presentano, inoltre in questi tumori si può ipotizzare il beneficio della terapia targeted con inibitori di MEK.^{70,71}

La mutazione V600E nel gene BRAF invece è stata osservata nei gangliogliomi. Se questa si associa ad alterazioni di TP53 o CDKN2A/B, il rischio di malignità diventa consistente, evento raro in questi tumori di solito di basso grado.⁷²

Gli ependimomi spinali vengono invece suddivisi in tre categorie sulla base delle loro alterazioni molecolari, corrispondenti dal punto di vista istologico alla classificazione in ependimoma mixopapillare, subependimoma ed ependimoma classico.⁷³ L'alterazione più frequente negli ependimomi sporadici è la perdita del braccio q del cromosoma 22, sede del gene NF2 sopracitato.⁷⁴ Nei rari ependimomi anaplastici si riscontra invece l'amplificazione di N-Myc, associata ad una maggiore frequenza di disseminazione nel liquor e ad una prognosi scarsa.⁷⁵

1.3 Clinica

I tumori intramidollari pediatrici possono rimanere asintomatici per lunghi periodi o causare disturbi aspecifici, dunque la diagnosi si effettua con un ritardo diagnostico medio di circa 10 mesi.⁷⁶ Nel caso di tumori maligni il ritardo sarà minore (circa 4.5 mesi) per la crescita più rapida della neoplasia. A volte i pazienti lamentano l'insorgenza della sintomatologia in seguito ad un trauma banale.¹⁴

Il sintomo iniziale più comune è rappresentato dal dolore cervicale o lombare, a seconda del livello al quale si trova il tumore.^{8,77} È generalmente una dolenzia diffusa, sorda; raramente può essere di tipo radicolare, nei casi di distensione o infiltrazione delle radici dei nervi spinali. I pazienti possono lamentare un'esacerbazione del dolore nelle ore notturne, tale da portare al risveglio.¹³ Ciò è probabilmente legato all'assunzione di una posizione orizzontale che provoca una moderata congestione venosa e conseguente aumento della pressione nel midollo, possibile irritazione meningeale e attivazione delle vie dolorifiche. I bambini più piccoli possono presentarsi con dolore addominale diffuso.^{5,14}

Anche la funzionalità motoria viene intaccata precocemente. I pazienti più giovani possono manifestare regressione delle tappe motorie, per esempio ricominciando a gattonare dopo aver imparato a camminare, o presentare disturbi della marcia.² Gli adolescenti possono lamentare debolezza agli arti inferiori, incoordinazione e cadute frequenti. All'esame obiettivo si rilevano solitamente deficit motori lievi/moderati associati a segni di primo motoneurone, quali aumento del tono muscolare, spasticità, iperreflessia e clono.⁷⁸

Alterazioni della sensibilità sono più rare, e si manifestano in circa un quinto dei pazienti. Solitamente coincidono con delle disestesie descritte come sgradevoli sensazioni di caldo o freddo. Negli astrocitomi, a differenza degli ependimomi, tendono ad essere manifestazioni asimmetriche.^{5,78} Disturbi sfinteriali sono ancor più rari.^{5,9}

Circa un terzo dei pazienti presenta deformità spinali, generalmente scoliosi a livello toracico.^{79,80} In questo caso la curva scoliotica non segue nessuna direzione specifica. I bambini con scoliosi associata tipicamente riferiscono dolore paraspinale, altrimenti raro nei casi di tumore intramidollare. Il 20% dei pazienti lamenta torcicollo.^{13,81}

Nel 15% dei bambini con tumore intramidollare si sviluppa idrocefalo.⁸² La percentuale aumenta al 35% considerando i soli tumori di alto grado. Il meccanismo

di sviluppo dell'idrocefalo in questo ambito non è ancora chiaro, ma è ragionevole supporre implicata l'ostruzione dei forami di Luschka e di Magendie, in quanto i tumori a localizzazione cervicale sono maggiormente prone allo sviluppo di idrocefalo.⁸

Per classificare lo status neurologico dei pazienti, sia preoperatorio che postoperatorio, si usa solitamente la scala di McCormick modificata. Questa consiste in 5 gradi: il grado I corrisponde al paziente sano, nel grado II compaiono lievi sintomi motori o sensitivi, nel grado III il paziente ha un deficit moderato che ne limita il normale funzionamento e richiede un aiuto esterno per poter essere indipendente, nel grado IV il paziente non è più indipendente a causa di un deficit severo della funzione neurologica, mentre il grado V corrisponde al paziente paraplegico o quadriplegico.⁸³

1.4 Imaging

Per identificare un tumore intramidollare, la risonanza magnetica (RM) con e senza somministrazione di gadolinio costituisce la metodica di scelta.^{13,84} Solitamente si sfruttano sequenze pesate in T1 e in T2, in diffusione e suscettibilità, con soppressione del grasso e sequenze tipo "cisternografia". Come sottolineato da Marrazzo e colleghi in una recente review, la RM presenta 3 fondamentali vantaggi: permette di valutare in maniera panoramica l'intero neurasse, consente un dettagliato studio anatomico della regione d'interesse e evidenzia le caratteristiche radiologiche del tumore, suggerendo ipotesi diagnostiche.¹⁰ Dunque, sebbene la diagnosi definitiva richieda l'esame istologico, vi sono alcuni caratteristici pattern alla RM che permettono di orientare la diagnosi verso un determinato istotipo.

Gli astrocitomi si ritrovano a livello della giunzione cervicotoracica nella maggioranza dei casi, si estendono per una lunghezza di circa 4-5 corpi vertebrali e presentano una crescita eccentrica, causando un allargamento asimmetrico del midollo spinale.¹⁴ Appaiono ipointensi nelle sequenze T1-pesate e iperintensi in T2.⁸⁵ L'enhancement dato del mezzo di contrasto si dimostra eterogeneo, moderato e parziale, delineando dei bordi poco definiti, e secondo alcune casistiche può essere assente fino al 30% dei casi.⁸⁶ Queste caratteristiche possono variare a seconda del grado, in quanto gli astrocitomi pilocitici appaiono ben delimitati mentre astrocitomi di III/IV grado presentano margini altamente irregolari.⁸⁷ A volte si possono ritrovare cisti tumorali, derivanti da processi di necrosi e

degenerazione della neoplasia. Questo tipo di cisti, riconoscibile grazie all'enhancement periferico, deve essere rimosso data l'alta probabilità di ritrovare cellule tumorali nella parete della cisti.³⁵ All'imaging con tensore di diffusione gli astrocitomi pilocitici causano uno spostamento dei tratti cortico-spinali, mentre gli astrocitomi di grado più elevato, data la loro natura infiltrante, possono provocarne l'interruzione.¹³

Gli ependimomi invece si riscontrano più comunemente a livello cervicale ed in posizione centrale nel midollo, poiché derivano da residui ependimali del canale centrale.^{29,88} L'espansione del midollo spinale legata alla crescita della massa sarà dunque simmetrica, a differenza degli astrocitomi. Rispetto a quest'ultimi, inoltre, gli ependimomi tendono ad avere lunghezza minore (circa 3 corpi vertebrali).⁸⁹ Anch'essi si mostrano ipointensi in T1 e iperintensi in T2, ma possiedono caratteristiche diverse alla RM con gadolinio. Infatti, appaiono come lesioni ben definite che captano omogeneamente il mezzo di contrasto, e può essere osservato un piano di cleavage.^{10,90} Spesso queste lesioni sono correlate alla presenza di cisti polari, che si estendono anche per molti livelli cranialmente e caudalmente al tumore. In questo caso non sono cisti tumorali e quindi non captano mezzo di contrasto a livello della parete. Non è necessario asportarle in quanto si risolvono spontaneamente dopo resezione del tumore.^{35,88} Un segno altamente suggestivo di ependimoma, purtroppo presente solo nel 20% dei casi, è costituito dal cosiddetto "cap sign", un orletto ipointenso che segue il bordo del tumore visibile nelle sequenze T2 pesate, dovuto a deposizione di emosiderina conseguente a una emorragia intratumorale.^{9,91}

I gangliogliomi alla RM presentano caratteristiche variabili, che li rendono poco distinguibili dagli astrocitomi. Possono essere visibili delle calcificazioni alla TC, ma queste si riscontrano molto più raramente nei gangliogliomi intramidollari rispetto ai gangliogliomi intracranici.³⁵ Patel e colleghi⁹² descrivono alcune potenziali caratteristiche proprie dei gangliogliomi intramidollari: età media di 12 anni, estensione media di 8 segmenti vertebrali, presenza di erosione ossea e scoliosi, assenza di edema e segnale d'intensità mista nelle sequenze T1-pesate, associato a enhancement disomogeneo della neoplasia e captazione del mezzo di contrasto sulla superficie midollare.

L'aspetto alla RM degli emangioblastomi è invece dato da una massa ben circoscritta, isointensa in T1 e iperintensa in T2, che capta avidamente il gadolinio.

Spesso si riscontrano cisti adiacenti al tumore, emorragie, vuoti di segnale e significativo edema del midollo.¹³ In questo caso ha un ruolo fondamentale anche l'angiografia del midollo spinale, che evidenzia un gomitolo di capillari con un'afferenza arteriosa e uno scarico venoso.¹⁰

Le altre tecniche di imaging hanno un ruolo minoritario. La radiografia del rachide viene utilizzata nel contesto del paziente che si presenta con scoliosi, per determinarne la gravità e impostare il follow up. Occasionalmente si può osservare un canale vertebrale allargato con scalloping del soma vertebrale (concavità del muro posteriore), erosione dei peduncoli e assottigliamento della lamina nei casi di tumori intramidollari di lunga data non ancora trattati.^{13,14}

La TC viene ad oggi utilizzata solo in caso di controindicazione alla RM, poiché non permette di distinguere le caratteristiche dei diversi istotipi data la scarsa capacità di differenziazione dei tessuti molli di questa tecnica. Mostra però l'allargamento del canale vertebrale e l'eventuale scalloping dei corpi vertebrali.¹³

L'ecografia viene utilizzata intraoperatoriamente per definire l'estensione della porzione solida del tumore e quindi della necessaria esposizione del midollo spinale attraverso laminectomia.⁹³

1.5 Terapia

Riguardo al trattamento di questi tumori esistono ancora delle controversie, ma si può affermare che il cardine della terapia sia la resezione chirurgica e che il trattamento adiuvante con radioterapia debba essere riservato a selezionati casi di tumori ad alto grado o recidive precoci.^{8,9}

La storia della chirurgia dei tumori intramidollari nasce con la prima resezione di successo, effettuata da Anton Von Eiselsberg nel 1907 a Vienna.⁹⁴ La prima pubblicazione di un simile intervento è però da attribuire a Charles Elsberg (1911, New York).⁹⁵ Egli riporta una strategia in due tempi: nel primo intervento viene effettuata una mielotomia che permette l'estrusione parziale del tumore e la sua migliore demarcazione dal midollo, facilitando il secondo intervento dove viene effettuata la resezione. Tuttavia, la morbilità neurologica postoperatoria di questi interventi era significativa, con il rischio di perdite di liquor, infezioni e paralisi. Questo era dovuto alla mancanza di strumenti che permettessero di pianificare con precisione l'intervento. Si passò quindi ad un approccio più conservativo per

limitare le conseguenze postoperatorie, che consisteva nell'associazione di biopsia, decompressione durale e successiva radioterapia.⁹⁶

Oggi invece la maggioranza degli autori supporta una metodica aggressiva nei confronti di questi tumori. Ciò è dovuto da un lato agli avanzamenti tecnologici nel campo della microchirurgia e del monitoraggio neurofisiologico,⁹⁷ dall'altro a una migliore comprensione istopatologica di questi tumori, che nella maggioranza dei casi sono di basso grado.^{2,5,7-9}

Anche lo sviluppo di strumenti quali l'aspiratore ad ultrasuoni e il laser microchirurgico hanno permesso un miglioramento nella capacità di resezione dei tumori intramidollari. Il primo⁹⁸ sfrutta onde sonore ad alta frequenza per frammentare rapidamente la massa tumorale, che viene successivamente aspirata dallo strumento stesso. È utile quindi per il debulking del tumore, ma va prestata attenzione al fatto che se la lesione è adesa al tessuto circostante non di rado può esserci un danno parziale alle vie motorie. Va quindi adoperato nel momento in cui il tumore è stato almeno parzialmente separato dal parenchima circostante.

Il laser microchirurgico⁹⁹ è invece molto utile per la mielotomia e per esporre l'interfaccia tra tumore e parenchima sano. Inoltre, a differenza dell'elettrobisturi bipolare l'utilizzo del laser non causa la comparsa di artefatti elettrici al monitoraggio neurofisiologico, che quindi può essere sfruttato in maniera indisturbata.^{8,100}

1.5.1 Tecnica chirurgica

Il paziente si trova in posizione prona. Viene posizionato un collare rigido nel caso di tumori cervicali o cervicotoracici.

Si esegue inizialmente una laminectomia o una laminotomia osteoplastica. Quest'ultima è la tecnica preferita nel bambino e prevede la rimozione della lamina vertebrale in un unico pezzo e il riposizionamento alla fine dell'intervento. La finalità è quella di preservare l'arco posteriore, favorendo la riduzione dell'incidenza di deformità spinali postoperatorie.¹⁰¹ Fondamentale a questo scopo è anche l'utilizzo dell'ecografia intraoperatoria, che definisce in modo preciso l'estensione del tumore in modo tale da ridurre la lunghezza della resezione ossea ai fini dell'esposizione della lesione.^{95,102}

Successivamente viene aperta la dura madre tramite un'incisione lungo la linea mediana. A volte a causa dell'espansione asimmetrica, soprattutto nel caso degli

astrocitomi, e della rotazione del midollo spinale può essere difficile identificare il rafe mediano. In questi casi è possibile accedere al midollo attraverso la radice dorsale del nervo spinale.¹⁰³

Per la resezione del tumore l'approccio è diverso a seconda del fatto che si possa identificare o meno un piano di scollatura. Nel caso degli ependimomi solitamente si riesce a visualizzare al polo superiore, quindi si procede ad una asportazione in senso craniocaudale, sfruttando un'apposita baionetta appiattita.¹⁰⁴ Nella maggioranza dei casi si ottiene una resezione totale (>95% del tumore asportato).¹⁰⁵ Astrocitomi e gangliogliomi invece di rado presentano un piano di cleavage individuabile. Si rimuovono quindi partendo dalla porzione mediana del tumore, procedendo delicatamente in modo da fermarsi all'interfaccia tra tumore e parenchima midollare.^{8,14} In tali casi non sempre si riesce ad ottenere una asportazione radicale, ma comunque è possibile effettuare una resezione subtotale rimuovendo tra l'80 e il 95% della neoplasia.¹⁶

I lipomi intramidollari sono tenacemente adesi al midollo spinale, dunque è sufficiente ottenere una riduzione della massa senza puntare alla rimozione totale, poiché sarebbe impossibile non danneggiare anche il tessuto sano circostante. In questo caso nei pazienti migliora la sintomatologia dolorosa ma difficilmente migliora la funzione neurologica.³⁸

Infine, dopo aver ottenuto l'emostasi, si chiude la dura madre, vengono suturati i segmenti ossei in caso di laminotomia,^{101,106} viene chiusa la fascia dei muscoli paraspinali e la cute.

1.5.2 Monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio

Il monitoraggio neurofisiologico viene utilizzato per sincerarsi dell'integrità funzionale del midollo spinale durante l'intervento. La prima tecnica introdotta è stata il monitoraggio dei potenziali sensitivi evocati (somatosensory evoked potentials, SEPs),¹⁰⁷ che rende conto della funzionalità delle colonne dorsali.¹⁰⁸ Le criticità di questa tecnica sono diverse, essendo la registrazione dei SEPs lenta, prona ad artefatti e difficile da interpretare. Inoltre, le vie che più frequentemente vengono danneggiate durante la chirurgia intramidollare sono le vie motorie, la cui funzione non viene indagata in questo caso, data l'assenza di correlazione tra il deterioramento o la perdita dei SEPs e il danneggiamento delle vie motorie.¹⁰⁹

Queste difficoltà sono state superate grazie allo sviluppo del monitoraggio dei potenziali motori evocati (motor evoked potentials, MEPs).¹¹⁰ Essi vengono evocati tramite una corrente transcranica rettangolare ad impulsi di 500 μ s. A seconda del numero di stimoli, si registrano segnali differenti.

Nel caso dell'impulso singolo, viene registrata la cosiddetta onda D, tramite un elettrodo posizionato nello spazio epidurale spinale. Il parametro di interesse in questo caso è l'ampiezza picco-picco, ovverosia la distanza tra il picco positivo e il picco negativo dell'onda.⁸ Questa misura rappresenta il numero di fibre ad alta velocità presenti nel tratto cortico-spinale. Una riduzione dell'ampiezza del 50% rispetto al valore basale è associata alla comparsa di deficit motori a lungo termine, poiché corrisponde ad un danneggiamento del 50% delle fibre sopracitate.^{97,111}

I MEPs propriamente detti invece sono generati sfruttando un "train" di 5-7 impulsi e registrati a livello dei muscoli dei quattro arti tramite elettrodi inseriti nell'eminenza tenar, nel muscolo tibiale anteriore e nel muscolo abducente dell'alluce.¹¹² La risposta che viene monitorata è la presenza o assenza dei MEPs, poiché esiste un'importante variabilità interindividuale per quanto riguarda l'ampiezza di questi potenziali.¹¹³ La scomparsa dei MEPs segnala un danno alle vie motorie, ma per comprendere se questo sia temporaneo o irreversibile è fondamentale interpretare il dato insieme all'onda D. Infatti, nel caso in cui si osservi una perdita dei MEPs muscolari senza una corrispondente riduzione dell'ampiezza dell'onda D, si prevede la comparsa di un deficit motorio postoperatorio transiente, quindi la resezione può essere completata in modo sicuro.¹¹⁴ È possibile anche sospendere la rimozione del tumore e irrigare la cavità con soluzione fisiologica calda, perché spesso così facendo si nota una ripresa dei MEPs.⁸

I MEPs sono più difficili da monitorare nel bambino rispetto all'adulto, probabilmente a causa dell'incompleta mielinizzazione del tratto corticospinale prima del raggiungimento dei 3 anni e per l'aumentata vulnerabilità del midollo ancora immaturo alla compressione.¹¹⁵

1.5.3 Radioterapia, chemioterapia e terapia a bersaglio molecolare

La radioterapia svolge un ruolo limitato nel trattamento dei tumori intramidollari spinali in età pediatrica, a causa dei suoi possibili effetti collaterali debilitanti sul sistema nervoso centrale e sulle componenti ossee in crescita. Infatti, la radioterapia aumenta il rischio di sviluppo di cifoscoliosi¹¹⁶ e può provocare la mielopatia da radiazioni, che si manifesta con sintomi neurologici che possono risolversi in pochi mesi o diventare progressivi. La patogenesi di questa sindrome non è ancora chiarita, ma probabilmente è legata alla capacità delle radiazioni di causare un danno cellulare diretto, alterazioni a livello vascolare sotto forma di proliferazione della tonaca media e ispessimento endoteliale, e ialinizzazione delle fibre di collagene.^{117,118} Altri possibili effetti legati all'irradiazione del sistema nervoso centrale nel paziente pediatrico sono costituiti da ritardo di crescita, disfunzioni endocrine, radionecrosi, vasculopatia ed alopecia.¹¹⁹

Oltre ai possibili rischi appena elencati, l'utilizzo della radioterapia non viene raccomandato nei tumori di basso grado con significato adiuvante poiché non vi sono studi randomizzati che ne attestino i benefici sulla sopravvivenza e sull'outcome neurologico di questi pazienti. Per questi motivi l'uso della radioterapia è attualmente limitato ai tumori di alto grado, ai pazienti con tumori resecati parzialmente non candidabili ad un ulteriore intervento chirurgico o ai pazienti con recidiva non operabile.^{120,121}

La chemioterapia in questi tumori non ha attualmente un ruolo standardizzato ed è raramente utilizzata. Potrebbe essere utile soprattutto nei bambini di età inferiore ai 3 anni nel ritardare la radioterapia¹²² e nei tumori di alto grado come terapia di salvataggio.¹²³ Tra i vari regimi testati, si riporta lo United Kingdom Children's Cancer Study Group Baby Brain Protocol, costituito da carboplatino, vincristina, ciclofosfamide, metotrexato, e cisplatino somministrati ogni 2 settimane per un anno, di cui è stata dimostrata l'efficacia in un caso di astrocitoma anaplastico.¹²⁴ Un altro esempio è dato dall'International Society of Paediatric Oncology Protocol, composto da carboplatino e vincristina somministrati ogni 3 settimane e vincristina ogni settimana per le prime 10 settimane, seguito da carboplatino e vincristina una volta al mese per un anno. Questo schema ha dimostrato la sua efficacia nei gliomi di basso grado.¹²⁵

Le caratteristiche molecolari di questi tumori rimangono ad oggi perlopiù ignote, data la rarità e l'eterogeneità istologica delle neoplasie intramidollari spinali.

Tuttavia, grazie ad una migliore comprensione delle alterazioni genetiche di queste lesioni, si può ipotizzare un futuro utilizzo delle terapie a bersaglio molecolare. Un esempio è rappresentato dalla fusione KIAA1549-BRAF in alcuni gliomi di basso grado sporadici, causante un'iperattivazione della via delle MAP chinasi. In questo contesto è ragionevole supporre l'efficacia della terapia con inibitori di MEK.⁷¹ Inoltre, alcuni trials hanno evidenziato una risposta al vemurafenib negli astrocitomi pilocitici presentanti la mutazione BRAF V600E.¹²⁶ Altra pathway che può essere coinvolta è PI3K-AKT-mTOR, ed è stato esplorato l'utilizzo di everolimus in questo contesto.¹²⁷ Infine, diverse terapie antiangiogeniche a bersaglio molecolare (anticorpi monoclonali, molecole inibitrici di recettori tirosinchinasici) sono potenzialmente utili nel trattamento degli emangioblastomi associati alla sindrome di Von Hippel-Lindau.¹²⁸

1.6 Outcome dopo trattamento

1.6.1 Outcome funzionale

La complicità chirurgica maggiormente temuta è data dalla paralisi. Fortunatamente l'incidenza di questa è davvero bassa, inferiore all'1% nei pazienti con deficit neurologici preoperatori minimi.¹⁴

In generale, lo sviluppo di deficit motori postoperatori è strettamente correlato alla funzionalità preoperatoria. Quasi tutti i pazienti sperimentano un deterioramento neurologico transiente dopo l'intervento, che successivamente migliora nel giro di poche settimane portando ad un livello di funzionamento uguale o superiore alla condizione preoperatoria. Il ristretto gruppo di soggetti che tende a sviluppare un deficit permanente postoperatorio, che conduce ad una funzionalità peggiore, sono pazienti che presentano significative disabilità neurologiche preoperatorie.¹²⁹ Si evince quindi l'importanza di diagnosticare e asportare questi tumori prima che provochino un significativo deficit. Il miglioramento postoperatorio dipende non solo dal funzionamento preoperatorio ma anche dalla quantità di tessuto tumorale rimosso. La differenza di recupero funzionale non è significativa tra resezione totale (>95%) o subtotale (80-95%), ma lo diventa per rimozioni parziali (<80%).^{14,130}

Una possibile alterazione caratteristica degli ependimomi è la perdita della propriocezione. Questa può costituire un serio handicap tale da richiedere il

supporto fisiatrico, per avviare il paziente ad un allenamento specifico per compensare tale mancanza.¹³¹

Oltre ai deficit neurologici, va considerato il rischio di sviluppo di deformità spinali postoperatorie (cifosi e scoliosi). Circa due terzi dei pazienti sviluppano una deformità a livello spinale a seguito della laminectomia, ma di questi solo un terzo richiede un intervento chirurgico di stabilizzazione.^{8,14} Fattori di rischio per la comparsa di queste alterazioni sono la pregressa irradiazione spinale, l'età precoce, la localizzazione cervicale del tumore e l'estensione della laminectomia,^{116,132,133} mentre la laminotomia invece sembrerebbe ridurne l'incidenza.^{101,106}

L'utilizzo di questi termini in letteratura è spesso confusionario, risulta quindi importante tentare di definirli meglio. Va sottolineato che ad oggi non esiste un consensus formulato da più esperti nel settore a riguardo. Un tentativo è rappresentato dalle definizioni di Yucesoy e Sonntag:¹³⁴ laminectomia come rimozione della lamina, laminotomia come rimozione della lamina e conseguente reinserzione della stessa (figura 2) e laminoplastica come posizionamento di una cerniera sulla lamina ai fini di ingrandire il diametro del canale spinale. Quest'ultima definizione esprime correttamente il significato che viene attribuito al termine "laminoplastica" in letteratura, mentre nella maggior parte dei lavori con laminectomia e laminotomia si intendono rispettivamente la resezione totale e parziale della lamina vertebrale. Si aggiunge solitamente l'aggettivo "osteoplastica" al nome della procedura per comunicare la reinserzione della parte di lamina rimossa al termine della procedura. Purtroppo, "laminotomia osteoplastica" e "laminoplastica" vengono spesso usate come sinonimi.

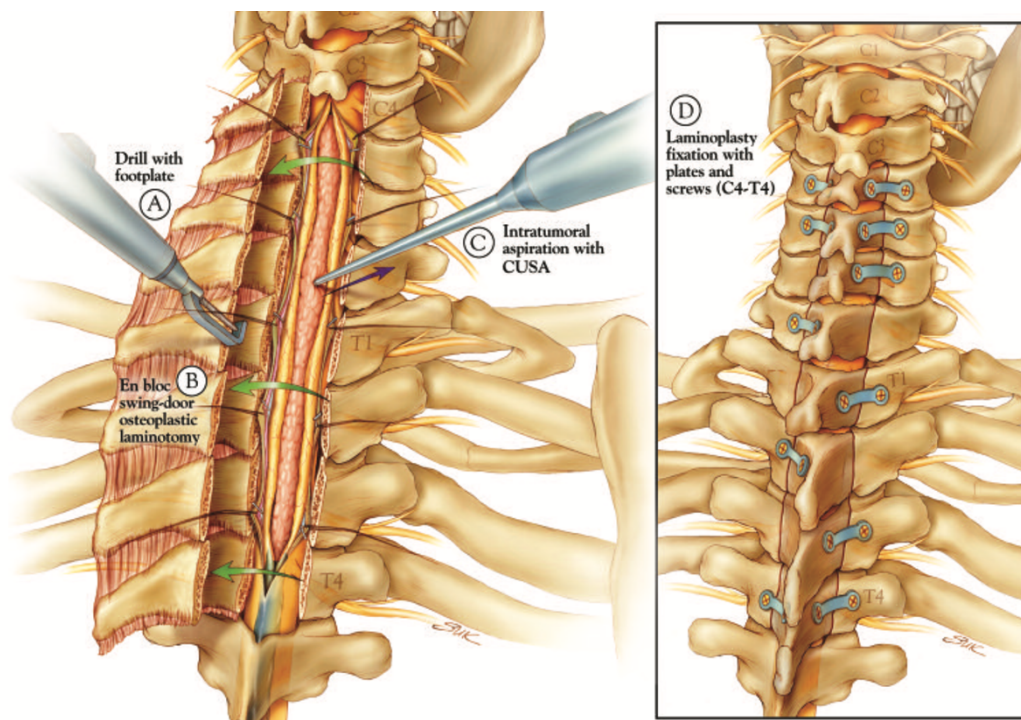


Figura 2. Immagine esplicativa di una laminotomia. Le lamine vengono rimosse in blocco. Dopo l'asportazione del tumore e la chiusura della dura, esse vengono riapposte e fissate con fili o placche in titanio (da McGirt et al., 2008¹³⁵)

1.6.2 Outcome oncologico

Il principale fattore che determina l'outcome dei tumori intramidollari pediatrici in termini di sopravvivenza cumulativa e sopravvivenza libera malattia è costituito dal grado del tumore.¹⁻⁸ I tumori di basso grado hanno una prognosi generalmente favorevole, a differenza dei tumori di alto grado. La sopravvivenza a 5 anni dei primi è dell'82-88%,^{6,136} mentre corrisponde al 18-22% per le neoplasie di grado elevato, nonostante il trattamento.^{6,137} Considerando nello specifico i vari istotipi dei tumori a basso grado, gli astrocitomi pilocitici hanno la prognosi migliore, seguiti dagli ependimomi.^{9,76} Gli astrocitomi di grado II presentano una prognosi intermedia, con una sopravvivenza a 5 anni che può risultare scarsa in alcune serie, fino al 57%.¹³⁸ I gangliogliomi tendono ad avere un comportamento indolente con crescita lenta,¹³⁹ ma dopo resezione il rischio di recidiva è piuttosto cospicuo e la sopravvivenza cumulativa a 5 anni risulta dell'89%.²¹

La sopravvivenza libera da malattia dipende anche dal tipo di resezione effettuata. Quasi sempre un residuo microscopico rimane in sede e in seguito può crescere e causare una recidiva tumorale, oppure andare incontro ad involuzione. Questo rischio rimane lo stesso per un'asportazione totale o subtotale, mentre è sicuramente maggiore per una resezione parziale.^{1,16,140}

2 SCOPO DELLO STUDIO

L'obiettivo di questo studio è descrivere le peculiarità delle neoplasie intramidollari spinali riscontrabili nell'età pediatrica, utilizzando una serie clinica di 5 pazienti trattati presso l'Unità Operativa Complessa di Neurochirurgia Pediatrica dell'Azienda Ospedaliera di Padova. Questa serie viene poi confrontata con un'ampia revisione sistematica della letteratura, in modo tale da evidenziare analogie e differenze soprattutto per quanto riguarda tipo di trattamento e outcome (funzionale e oncologico).

3 MATERIALI E METODI

3.1 Serie clinica

Sono stati identificati 5 casi di tumori spinali intramidollari in pazienti pediatrici (età minore di 18 anni) trattati presso l'Unità Operativa Complessa di Neurochirurgia Pediatrica dell'Azienda Ospedale dell'Università degli Studi di Padova tra il 2013 e il 2022.

La selezione di questi casi è stata realizzata tramite ricerca nel sistema informatico Galileo di pazienti che avessero subito interventi per lesioni a livello del midollo spinale e delle strutture del canale vertebrale durante il periodo temporale sopracitato. Da questa iniziale analisi sono stati individuati 60 pazienti. Si è dunque proceduto con l'esclusione dei casi in età superiore ai 18 anni, ottenendo in tal modo 14 pazienti pediatrici sottoposti ad espunzione di una lesione del midollo spinale. Considerando quest'ultimo gruppo, sono stati presi in considerazione i soli casi di tumori intramidollari spinali, escludendo i soggetti con lesioni intradurali extramidollari ed extradurali; anche i bambini con tumori originanti dal filum terminale o dalla cauda equina sono stati esclusi. Da questa scrematura finale risultano i 5 pazienti che compongono la serie clinica ivi analizzata.

Di questi 5 casi, è stata valutata la presentazione clinica e l'obiettività preoperatoria, in modo tale da avere un riferimento con cui confrontare la presenza di eventuali deficit postoperatori. Nessuno aveva subito precedenti interventi chirurgici a livello spinale. Per quanto riguarda il tipo di imaging utilizzato, questi pazienti sono stati sottoposti a risonanza magnetica con e senza mezzo di contrasto. Come approccio terapeutico, in tutti si è eseguita una asportazione radicale del tumore (gross total resection, GTR), definita come rimozione di almeno il 95% della massa, confermata dal report operatorio e dalla risonanza magnetica postoperatoria. In tutti i bambini è stata eseguita una laminotomia. La tecnica di monitoraggio dei potenziali evocati è stata usata di routine come feedback in tempo reale per il chirurgo. Nessuno dei pazienti è stato indirizzato alla radioterapia o chemioterapia postoperatoria.

3.2 Revisione sistematica della letteratura

Per la rarità delle lesioni in questione, è stata effettuata una revisione sistematica della letteratura, in conformità alle linee guida PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).¹⁴¹ Il motore di ricerca scelto è stato PubMed e le stringhe utilizzate sono state “intramedullary tumor AND pediatrics”, “intramedullary tumor AND child”, “intramedullary neoplasm AND pediatrics”, “intramedullary neoplasm AND child”, “intramedullary lesion AND pediatrics”, “intramedullary lesion AND child”, “intramedullary ependymoma AND child”, “intramedullary ependymoma AND pediatrics”, “intramedullary glioma AND pediatrics” e “intramedullary glioma AND child”.

L’arco temporale coperto da questa revisione va dal 1992 al 2022. Si è deciso dunque di prendere in considerazione gli ultimi 30 anni a causa degli avanzamenti avvenuti in questo lasso di tempo in campo diagnostico, grazie al miglioramento delle tecniche di imaging e ad una comprensione più avanzata della biologia di questi tumori, e in campo terapeutico, dove l’utilizzo di nuovi strumenti ha reso possibile un approccio più radicale alla resezione della neoplasia, migliorando l’outcome dei tumori intramidollari spinali.

Sono stati considerati articoli in lingua inglese, riguardanti pazienti pediatrici (0-18 anni) che presentassero un tumore primitivo intramidollare a livello spinale. Per quanto riguarda il tipo di pubblicazioni, sono stati valutati serie cliniche e case report, che fornissero dati quantitativi, descrivendo per ogni paziente le seguenti caratteristiche: età e sesso, istotipo tumorale con eventuali caratteristiche molecolari, localizzazione della lesione, ulteriori esami di imaging oltre alla risonanza magnetica (se eseguiti), tipologia di trattamento chirurgico intesa come entità della resezione della massa (totale, subtotale, parziale o biopsia), eventuali informazioni sul monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio utilizzato e sull’approccio chirurgico alle lamine vertebrali e outcome ottenuto (miglioramento della funzione neurologica, comparsa di deformità, eventuali recidive). Non è stato fissato un minimo numero di casi per serie per l’inclusione, né sono stati presi in considerazione solamente specifici istotipi. Sono stati invece esclusi articoli risalenti a prima del 1992, non in lingua inglese, che riguardassero pazienti pediatrici non adeguatamente distinti da pazienti adulti e che includessero tumori a localizzazione intradurale extramidollare, quali le lesioni a livello della cauda equina, o extradurale. Pubblicazioni che non fossero serie cliniche o case report,

quali revisioni, sono state escluse, così come articoli che, pur appartenendo alle succitate tipologie, non fornissero dati relativi al singolo paziente ma solo dati cumulativi o medie dei casi in esame o che mancassero di informazioni a riguardo di una o più delle caratteristiche prese in esame sopraelencate.

Per poter standardizzare i sintomi riportati dai pazienti, sia della serie clinica che della revisione, e poterli confrontare con lo status neurologico postoperatorio, si è scelto di applicare a posteriori il Klekamp-Samii (KS) clinical scoring system,¹⁴² di seguito riportato. Esso assegna un punteggio da 0 a 5 per le categorie: disturbi sensitivi, debolezza motoria, alterazioni della marcia, funzione vescicale, funzione rettale. Questo è stato preferito alla più utilizzata scala funzionale di McCormick poiché considera anche i disturbi sfinteriali, abbastanza frequenti nelle neoplasie intramidollari spinali pediatriche qui osservate.

Tabella I. Klekamp-Samii clinical scoring system.

Score	Sensory deficits, pain, dysesthasias	Motor weakness	Gait ataxia	Bladder function	Bowel function
5	No symptom	Full power	Normal	Normal	Normal
4	Present, not significant	Movement against resistance	Unsteady, no aid	Slight disturbance, no catheter	Slight disturbance, full control
3	Significant, function not restricted	Movement against gravity	Mobile with aid	Residual, no catheter	Laxatives, full control
2	Some restriction of function	Movement without gravity	Few steps with aid	Sometimes catheter	Sometimes loss of control
1	Severe restriction of function	Contraction without movement	Standing with aid	Often catheter	Often loss of control
0	Incapacitation of function	Plegia	Wheel chair	Permanent catheter	No control

4 RISULTATI

4.1 Serie clinica

Presso l'Unità Operativa Complessa di Neurochirurgia Pediatrica dell'Azienda Ospedaliera di Padova, tra il 2013 e il 2022 sono stati trattati 5 pazienti in età pediatrica presentanti una neoplasia intramidollare spinale. La serie è composta da 4 maschi e una femmina, di età media 7 anni e 8 mesi (deviazione standard 5 anni e 4 mesi). Per quanto concerne l'istotipo tumorale, in tutti i casi in esame si è individuata una neoplasia di basso grado. Nello specifico, sono stati individuati due gangliogliomi (grado I WHO), due ependimomi classici (grado II WHO) e una neoplasia glioneuronale di basso grado.

Il tumore si localizzava in due casi in sede toracica bassa, in un caso alla giunzione cervicotoracica e in due casi a livello cervicale. Di media, la neoformazione si estendeva per $5,2 \pm 1,5$ segmenti vertebrali (mediana $6 \pm 1,7$), variando da un minimo di 3 segmenti vertebrali fino ad un massimo di 7. Per calcolare l'estensione media, la neoplasia di una paziente (caso 3), descritta come una formazione intramidollare di circa 6 cm al passaggio cranio-cervicale, è stata equiparata ad una lesione occupante 4 segmenti vertebrali, in quanto dalle immagini essa sembra estendersi dalla giunzione bulbo-midollare fino a C3.

I pazienti si presentavano nella maggioranza dei casi con dolore (4 su 5, 80%): due lamentavano cefalea, uno riferiva cervicalgia prevalentemente notturna e uno riportava dolore alla porzione anterolaterale delle gambe. Altri sintomi riportati di frequente riguardano la sfera motoria (3 pazienti su 5, 60%), quali astenia agli arti inferiori, difficoltà nella marcia o anomala postura di un arto. Un bambino inoltre si presentava con disfunzione degli sfinteri, sotto forma di stipsi associata a ritenzione urinaria. Nessun paziente aveva sviluppato scoliosi, cifosi o cifoscoliosi alla diagnosi.

In tutti i casi è stata eseguita una risonanza magnetica del rachide senza e con mezzo di contrasto per studiare la neoplasia, mentre due pazienti sono stati sottoposti anche a radiografia per osservare l'eventuale presenza di deformità spinali. Per quanto riguarda il trattamento, in tutti i pazienti è stata effettuata una resezione radicale della massa (GTR, gross total resection). Durante l'intervento, sono stati monitorati i potenziali evocati sensitivi (SSEP) e motori (MEP). Nessuno è invece stato sottoposto a chemio/radioterapia adiuvante.

Dopo l'intervento, 3 pazienti non hanno sviluppato deficit neurologici di nuova insorgenza. Tra essi, uno è andato incontro a completa regressione della sintomatologia, mentre due sono migliorati ma permangono lievi deficit. In due pazienti invece sono comparse delle paresi nel periodo postoperatorio. Nel primo caso, una ragazza di 16 anni ha sviluppato debolezza in tutti gli arti, che si è gradualmente ridotta fino ad una minima astenia agli arti inferiori grazie a un ciclo di fisiochinesiterapia. Nel secondo, invece, un bambino di 9 anni presentava nel periodo postoperatorio una paresi completa dell'arto inferiore destro, completamente migliorata tramite fisiochinesiterapia e in seguito nuovamente peggiorato. Da notare che entrambi sono risultati affetti da neurofibromatosi di tipo 2 (NF2).

Applicando lo score di Klekamp-Samii in precedenza menzionato, esso risulta $21,2 \pm 5,2$ prima dell'intervento e $22,2 \pm 2,9$ dopo; la variazione media corrisponde a $1 \pm 5,1$.

Considerando l'outcome oncologico, nessuno dei pazienti è andato incontro ad exitus. Nessun paziente ha sviluppato recidive clinicamente manifeste; solo in un caso si osserva all'ultima risonanza magnetica di controllo un piccolo nodulo, forse attribuibile a recidiva.

Infine, l'unica alterazione postoperatoria osservata a carico della colonna vertebrale è rappresentata da un'anterolistesi di C2 su C3 sviluppatasi nella ragazza sovramenzionata. Va sottolineato che nel suo caso è stata eseguita una laminectomia in C1 e una laminotomia in C2-C3, mentre negli altri pazienti si è effettuato una laminotomia.

La tabella II riassume le caratteristiche dei pazienti in termini di istotipo tumorale e sede della neoplasia, presentazione clinica, management e outcome.

Tabella II. Caratteristiche dei pazienti nella serie clinica.

Paziente	Istotipo	Sede	Clinica	Chirurgia	Outcome funzionale	Note
1 (M, 9 aa)	Ganglioglioma (grado I WHO)	T7-T9	Cefalea, nausea, vomito	GTR	Regressione completa dei sintomi	
2 (M, 4 aa)	Ganglioglioma (grado I WHO)	C4-T2	Distonia mano dx	GTR	Regressione parziale dei sintomi	
3 (F, 16 aa)	Ependimoma (grado II WHO)	Passaggio cranio- cervicale	Astenia AAll, marcia instabile, dolore gambe, cefalea	GTR	Deficit di nuova insorgenza	NF2, antero- listesi C2/C3
4 (M, 4 mm)	Neoplasia glioneuronale di basso grado	T8-L1	Astenia AAll, stipsi, ritenzione urinaria, calo ponderale	GTR	Regressione parziale dei sintomi	Recidiva T12-L1
5 (M, 9 aa)	Ependimoma (grado II WHO)	C4-T3	Cervicalgia prevalente di notte	GTR	Deficit di nuova insorgenza	NF2

GTR = gross total resection; NF2 = neurofibromatosi di tipo 2.

4.1.1 Caso 1

Un bambino di 9 anni lamenta da circa 15 giorni cefalea frontale bilaterale pulsante, bilaterale, di intensità 8/10 alla scala VAS e prevalente al risveglio. Sintomi di accompagnamento sono rappresentati da osmofobia, nausea, vertigine oggettiva e vomito. A seguito del vomito, il dolore cefalico regredisce in meno di mezz'ora. Inoltre, esso migliora in semiortostatismo e peggiora con lo sforzo fisico.

Per questi sintomi, il paziente si reca in pronto soccorso dove viene sottoposto a risonanza magnetica cerebrale e spinale. Questa evidenzia una lesione intramidollare di circa 3 cm che si estende da T7 a T9, caratterizzata da aspetto microcistico con disomogeneo enhancement. Inoltre, si segnala marcata siringomielia olocorde caudalmente e cranialmente alla neoformazione, ove coinvolge interamente il bulbo, che appare rigonfio nella sua porzione dorsale in prossimità del forame di Magendie.

A seguito di questi rilievi, si decide di rimuovere chirurgicamente la lesione. Dopo aver effettuato la laminotomia da T7 a T10 tramite rimozione in blocco delle apofisi

spinose e dell'arco posteriore, il sacco durale appare rigonfio. Una volta inciso, si osserva la neoplasia rivestita da un sottile film di sostanza nervosa indenne, molle e tenacemente adesa al tessuto normale circostante sul versante destro. L'asportazione, eseguita a frammenti, viene giudicata macroscopicamente completa, anche se lungo il versante anteriore del letto tumorale non appare ben definito il piano di dissezione; durante la procedura si mantengono intatti i potenziali evocati. Infine, viene riapposto il blocco della laminotomia.

All'esame istologico, il quadro risultava inizialmente compatibile con un astrocitoma pilocitico (grado I WHO), essendo composto da cellule con nucleo ovoidale e citoplasma allungato di aspetto piloide, senza evidenza di mitosi. La caratterizzazione con esami di biologia molecolare depone però a favore di un ganglioglioma (grado I WHO).

Il decorso postoperatorio è stato regolare: la sintomatologia è regredita e non sono comparsi deficit neurologici. Il paziente non ha sviluppato deformità spinale. Gli esami di risonanza magnetica eseguiti durante il follow-up confermano gli esiti di asportazione della formazione espansiva con riduzione dell'estesa siringomielia, senza evidenziare anomale impregnazioni dopo somministrazione di mezzo di contrasto.

4.1.2 Caso 2

Il paziente, maschio di 4 anni, si presenta all'attenzione del neurochirurgo per lo sviluppo di un'anomala postura in flessione della mano destra, a cui consegue difficoltà alla prensione, persistente da circa un anno. Per il resto, l'esame obiettivo neurologico risulta negativo.

Per approfondire l'origine della sintomatologia, viene eseguita una risonanza magnetica del rachide che rileva un marcato ispessimento del midollo spinale da C4 a T2, con prevalente interessamento centro-midollare e dei cordoni posteriori, caratterizzato da focale enhancement dopo infusione di mezzo di contrasto al passaggio C5-C6.

Il paziente viene dunque sottoposto a intervento chirurgico. Utilizzando il craniotomo si realizza una laminotomia estesa da C4 a T2. Il sacco durale si mostra ingrossato in corrispondenza di C6-C7. Una volta aperta la dura madre ed eseguita la mielotomia mediana, viene messa in evidenza una lesione di colore violaceo e di consistenza molle. Si procede all'asportazione mediante pinza da presa, bipolare ed

aspirazione fino ad identificare a tutti i livelli sostanza bianca. Durante la procedura, le registrazioni passiva e dopo stimolo dei potenziali non evidenziano alterazioni maggiori. Alla fine dell'intervento, si fissano le lamine in precedenza rimosse mediante fili.

L'esame istologico evidenzia elementi neuronali, talora binucleati o dismorfici (sinaptofisina positivi), che giacciono in una trama gliale di tipo fibrillare. Non si osservano mitosi o necrosi. La diagnosi sulla base delle caratteristiche morfologiche ed immunofenotipiche è di ganglioglioma (grado I WHO).

Durante la degenza postoperatoria la distonia della mano destra è andata incontro a progressivo miglioramento e non si è osservato lo sviluppo di dismorfismi della colonna. A circa un anno e mezzo dalla resezione, permane atteggiamento in flessione di polso e dita della mano destra solo durante il sonno, associato a lieve ipostenia dei muscoli interossei. All'imaging si osservano esiti chirurgici in C4-T2 con residue cavità malaciche nei settori posteriori del midollo e restante midollo ispessito con segnale tenuamente alterato. Rimane focale enhancement in sede midollare anteriore al passaggio C5-C6.

4.1.3 Caso 3

Ragazza di 16 anni nota per storia di neurofibromatosi di tipo 2, riferisce comparsa da circa 3-4 mesi di astenia agli arti inferiori, difficoltà nella marcia prolungata e dolore alla porzione anterolaterale delle gambe che si attenua con il movimento. Inoltre, riporta episodi di cefalea fronto-temporale destra a risoluzione spontanea. All'esame obiettivo neurologico si osserva marcia paraparetica, possibile ma con marcata instabilità, multiple oscillazioni posturali e tendenza alla retropulsione anche su punte, talloni e in tandem. Inoltre, gli arti inferiori presentano un ipertono muscolare, in particolare l'arto sinistro, a carico del quale si obietta anche un lieve deficit stenico. I riflessi osteotendinei sono ipoelicitabili e simmetrici. Alle prove cerebellari, si evidenzia retropulsione al test di Romberg e lieve dismetria alla prova indice-naso. Inoltre, si descrivono nistagmo orizzontale nelle posizioni estreme dello sguardo, ipoacusia destra e anacusia sinistra.

Nel contesto delle indagini per NF2, la paziente aveva effettuato una risonanza magnetica cerebrale e del rachide con mezzo di contrasto. Questa evidenziava neurinomi dell'acustico bilaterali, due meningiomi del seno cavernoso, uno schwannoma parafaringeo destro, un meningioma a livello di T2, piccoli

schwannomi lungo tutto il midollo, un voluminoso schwannoma mediastinico e una formazione espansiva intramidollare di circa 6 cm al passaggio cranio-cervicale. A quest'ultima lesione si attribuisce priorità di trattamento, in ragione delle dimensioni e della possibilità di rapido deterioramento neurologico. La paziente viene dunque sottoposta a laminectomia in C1 e laminotomia in C2-C3. Dopo aver sezionato la dura madre, il midollo si presenta di consistenza aumentata e colorito pallido. Eseguita la mielotomia mediana, si identifica la neoplasia, che appare molle, rossastra e delimitata da due cavità cistiche in posizione caudale e rostrale. L'asportazione a frammenti segue un piano di clivaggio identificabile lungo entrambi i margini laterali della neoplasia e appare macroscopicamente radicale. Dall'esposizione delle lamine, le risposte evocate tendono progressivamente a scomparire, senza miglioramento. Alla fine della procedura, viene riapposto e fissato il blocco laminotomico con microviti e placche. La risonanza magnetica postoperatoria conferma l'asportazione radicale della neoplasia.

Il referto istologico indica la presenza di un ependimoma classico (grado II).

Subito dopo l'intervento la paziente viene ricoverata in terapia intensiva per monitoraggio. In prima giornata postoperatoria si sviluppano deficit stenici ai 4 arti, maggiori agli arti superiori nella porzione prossimale, e riflessi osteo-tendinei non elicetabili bilateralmente. La forza muscolare va successivamente incontro a miglioramento e dopo un ciclo di fisiochinesiterapia presso l'U.O.C. di Riabilitazione Ortopedica permane solamente un lieve deficit di forza distale agli arti inferiori e necessità di minima assistenza per la deambulazione. Grazie a una radiografia cervicale di controllo, si evidenzia un'anterolistesi di C2 su C3.

4.1.4 Caso 4

Un bambino di 4 mesi si presenta con riscontro da circa un mese di progressiva ipostenia agli arti inferiori associata a stipsi, calo ponderale e ritenzione urinaria. All'esame obiettivo si conferma l'ipotonia e l'ipostenia agli arti inferiori, più accentuata a destra, mentre i riflessi osteotendinei rotulei ed achillei risultano non evocabili.

La risonanza magnetica spinale dimostra una lesione espansiva intramidollare estesa da T8 a L1, del diametro massimo di 1 cm, caratterizzata da componente necrotica centrale ed impregnazione periferica. Ad essa si associa modesto edema perilesionale.

In un altro centro (Treviso) era stata eseguita in precedenza una biopsia, risultata non diagnostica. Si decide quindi di sottoporre il paziente ad intervento chirurgico per asportazione della lesione. Viene effettuata la laminotomia da T7 a L1. La dura appare rigonfia e tesa. Dopo aver riconosciuto il punto sede della pregressa biopsia, si procede con la mielotomia dorsale e si identifica tessuto francamente patologico di colore rossastro, nel cui contesto si riconoscono coaguli ematici. Identificato un piano di clivaggio si procede ad asportazione a frammenti per via smussa. La rimozione viene giudicata dal chirurgo macroscopicamente completa. Infine, si riappongono le lamine con punti.

L'esame istologico definisce una neoplasia glioneuronale di basso grado, costituita prevalentemente da elementi cellulari con nucleo rotondeggiante, monotono ed uniforme, di tipo neurocitico (sinaptofisina positivi).

Durante il decorso postoperatorio il bambino ha avuto un episodio di verosimile gastroenterite acuta, risoltasi dopo una settimana grazie a terapia antibiotica (piperacillina+tazobactam). Dal punto di vista neurologico, dopo un ciclo di fisiochinesiterapia motoria si è assistito ad un minimo recupero della motilità dell'arto inferiore sinistro, con qualche accenno di movimento dell'arto inferiore destro. Grazie al proseguimento del programma riabilitativo, il paziente attualmente riesce a deambulare autonomamente tramite l'utilizzo di tutori. Per quanto riguarda la funzionalità sfinterica, la minzione viene ottenuta tramite cateterizzazione vescicale ogni 3 ore e terapia con ossibutinina, mentre l'alvo risulta stitico con necessità di clisteri. Dai controlli radiologici, si è osservata la presenza di un nodulo di impregnazione contrastografica del diametro di 4-5 mm al passaggio T10-T11. Questo è successivamente andato incontro a spontanea regressione, mentre all'ultimo controllo, a circa 3 anni dall'intervento, si evidenzia un nodulo solido intramidollare captante il mezzo di contrasto al passaggio T12-L1. Non si sono sviluppate scoliosi o cifosi.

4.1.5 Caso 5

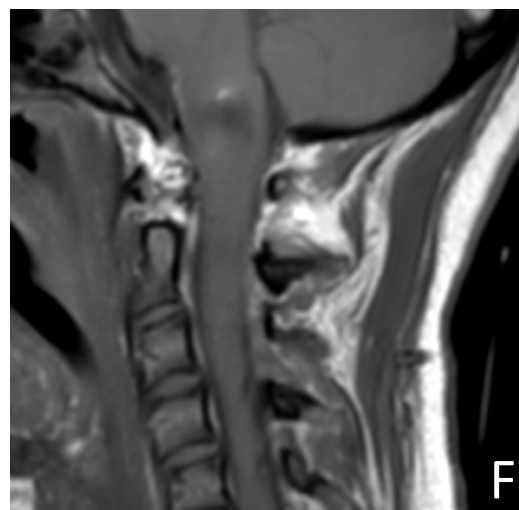
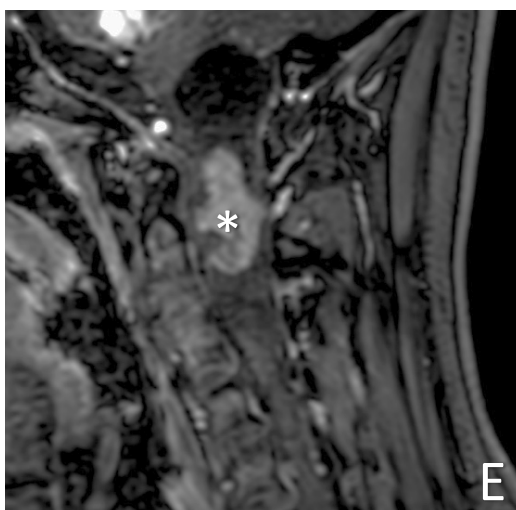
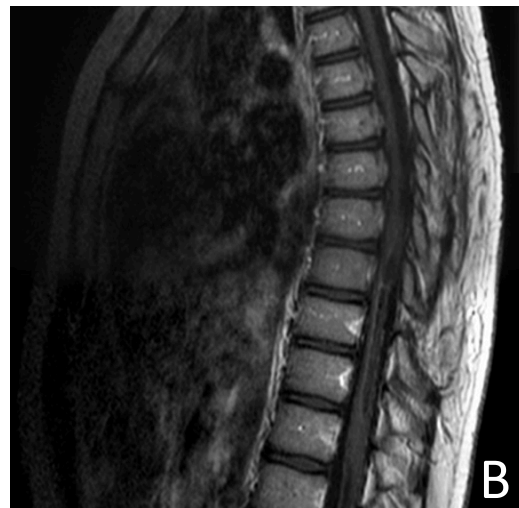
Un paziente, maschio di 9 anni, lamenta cervicalgia prevalentemente notturna, responsiva a terapia farmacologica. La sintomatologia era insorta da circa 8 mesi, ma negli ultimi 3 è andata incontro ad aggravamento. L'esame obiettivo neurologico evidenzia una lieve iperreflessia agli arti inferiori bilateralmente.

Si esegue dunque radiografia cervicale (non dirimente) e risonanza magnetica del rachide con mezzo di contrasto, che evidenzia una lesione occupante il midollo dal diametro massimo di 1,5 cm ed estensione longitudinale a partire da C6 di circa 5 cm. Questa appare in T2 isointensa con areole liquide contestuali e presenta marcato enhancement contrastografico dopo infusione endovenosa di gadolinio. Cranialmente alla formazione il canale risulta completamente occupato da due cavità siringomieliiche contigue estese longitudinalmente per 7 cm, fino a raggiungere il midollo allungato. A livello lombare, in corrispondenza delle radici della cauda equina si riconoscono 4 piccoli noduli intensificati con gadolinio. Inoltre, viene eseguita una risonanza magnetica encefalica che riscontra multiple neoformazioni compatibili con schwannomi a carico dei nervi cranici III, V, VIII bilateralmente e dei nervi cranici IX, X, XI, XII di destra.

La valutazione neurochirurgica pediatrica, alla luce della clinica e dell'imaging, pone indicazione all'intervento, in primis della lesione intramidollare. Il paziente viene dunque sottoposto a laminotomia C5-T3. Dopo aver localizzato la lesione mediante controllo ecografico, viene incisa la dura ed effettuata la mielotomia mediana. In questo momento l'onda D risulta ben registrabile, i potenziali evocati somatosensitivi (SSEP) sono assenti, quelli motori (MEP) presenti. La neoplasia appare pseudocapsulata, di colore rosso vinaccia ed altamente vascolarizzata. Essa viene rimossa a frammenti fino ad asportazione giudicata macroscopicamente radicale. A questo punto della procedura, il monitoraggio intraoperatorio mostra un'onda D ridotta di circa il 50% e potenziali evocati motori non più registrabili all'arto inferiore destro. La risonanza magnetica e la radiografia cervicale di controllo eseguite nei giorni successivi hanno escluso la presenza di complicanze. L'esame istologico rivela un quadro morfologico di neoplasia gliale costituita da elementi cellulari con aspetto di tipo epitelioide, ampio citoplasma chiaro e nucleo con cromatina dispersa, più raramente di aspetto fusato con tendenza a formare rare rosette perivascolari. Presenti rare mitosi e piccoli focolai di micronecrosi. Tale quadro orienta verso un ependimoma classico (grado II WHO).

Nel decorso postoperatorio il paziente sviluppa un deficit motorio completo a carico dell'arto inferiore destro con associate parestesie. Tramite programma riabilitativo, il deficit migliora e il bambino riprende una vita normale. Data le molteplici lesioni, sospette per neurofibromatosi di tipo 2, il bambino viene valutato tramite analisi genetica, che conferma la presenza di una mutazione troncante del gene NF2.

Purtroppo, a circa due anni dall'intervento il paziente peggiora, e si descrivono marcia falciante a destra, segno di Babinski positivo a destra e disestesie all'arto inferiore sinistro, associate a ipoestesie soprattutto distali.



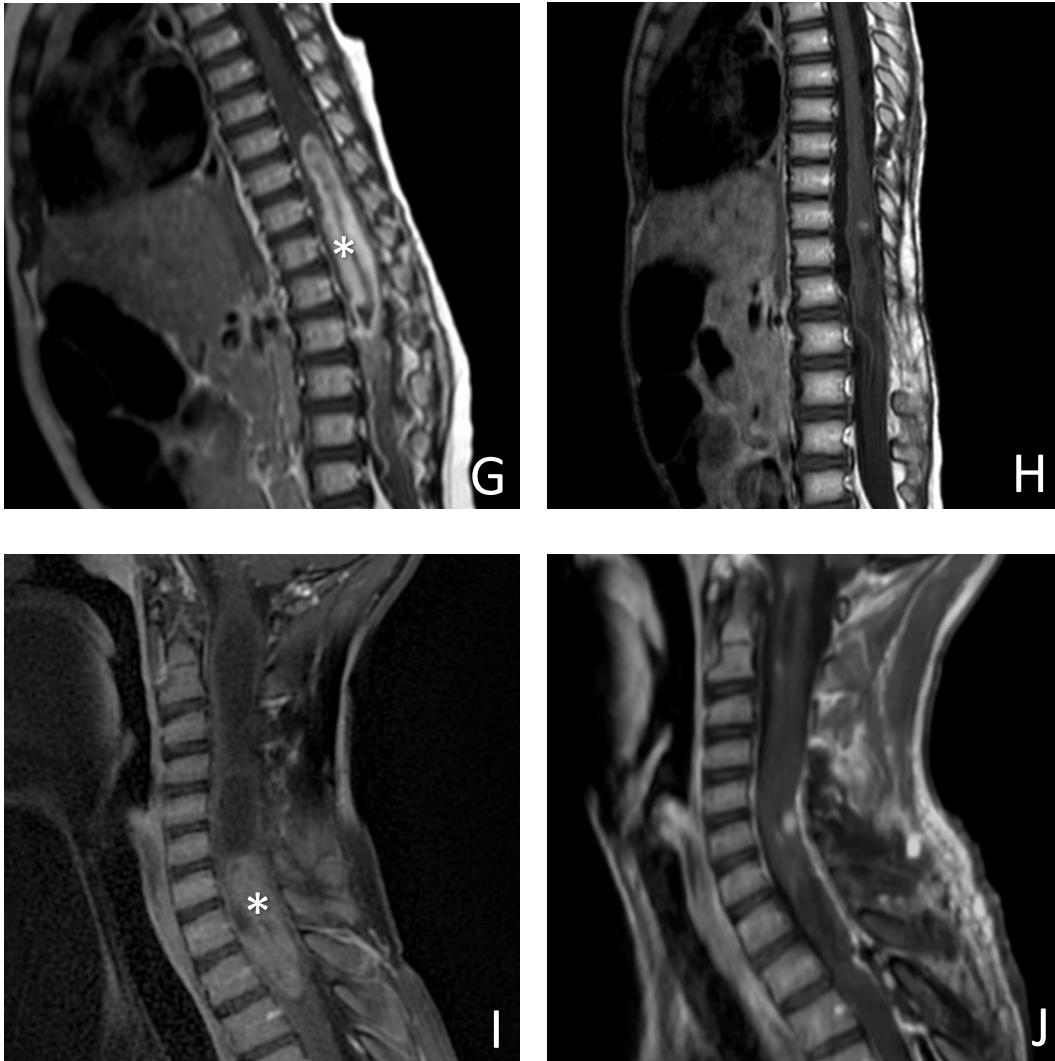


Figura 3. Imaging pre e post-operatorio dei pazienti della serie clinica.

A, B: RM pre e postoperatoria del caso 1. La lesione in T7-T9 appare completamente rimossa. Permane estesa siringomielia anche se di calibro ridotto.

C, D: RM pre e postoperatoria del caso 2. Dopo la rimozione della neoplasia (estesa da C4 a T2) il midollo appare comunque ispessito.

E, F: RM pre e postoperatoria del caso 3. La lesione al passaggio cranio-cervicale si dimostra radicalmente escissa.

G, H: RM pre e postoperatoria del caso 4. La neoplasia occupante il midollo da T8 a L1 risulta asportata radicalmente. Si osserva nell'immagine postoperatoria un nodulo di impregnazione al passaggio T10-T11, andato incontro successivamente a regressione spontanea.

I, J: RM pre e postoperatoria del caso 5. Il tumore cervico-toracico appare completamente escisso. Si osservano esiti gliotici.

4.2 Revisione sistematica della letteratura

Dalla ricerca tramite parole chiave su PubMed sono stati identificati 4068 articoli. In seguito alla rimozione dei duplicati, 1346 articoli sono stati presi in considerazione per il titolo e l'abstract. Di questi, 1100 sono stati scartati sulla base dei criteri di inclusione ed esclusione, dunque 246 lavori sono stati ricercati per il recupero del testo integrale. 37 non sono stati recuperati, mentre dei rimanenti 209 valutati per l'eleggibilità ne sono stati rimossi 106: 24 in quanto review, 41 poiché non fornivano informazioni relative al singolo paziente ma solamente dati cumulativi, 21 perché descrivevano solo parte degli aspetti delle neoplasie intramidollari presi in esame, come elencati nella sezione "Materiali e metodi", 7 giacché riguardavano pazienti adulti e 14 per la localizzazione. Per quanto concerne quest'ultimo gruppo di articoli esclusi, 13 riguardavano neoplasie intradurali ma extramidollari, mentre uno descriveva delle metastasi di medulloblastoma intramidollari (figura 4).

Nella revisione sono stati quindi inclusi 102 studi, da cui si sono ricavati: il numero di pazienti per studio, oltre che le età e il sesso degli stessi, l'istotipo tumorale con caratterizzazione genetica, se descritta, l'estensione della neoplasia in termini di segmenti di midollo spinale coinvolti, la presentazione clinica, le eventuali tecniche di imaging utilizzate oltre alla risonanza magnetica, la tipologia di resezione chirurgica, le modalità di monitoraggio intraoperatorio dei potenziali evocati, se riportate, la scelta di sottoporre o meno il paziente a chemio/radioterapia con significato adiuvante o a seguito della comparsa di recidive, lo status neurologico post-trattamento in confronto alle condizioni preoperatorie, lo sviluppo di recidiva tumorale e di deformità della colonna vertebrale e l'approccio chirurgico alle lamine vertebrali, se riportato (vedi "Materiali aggiuntivi").

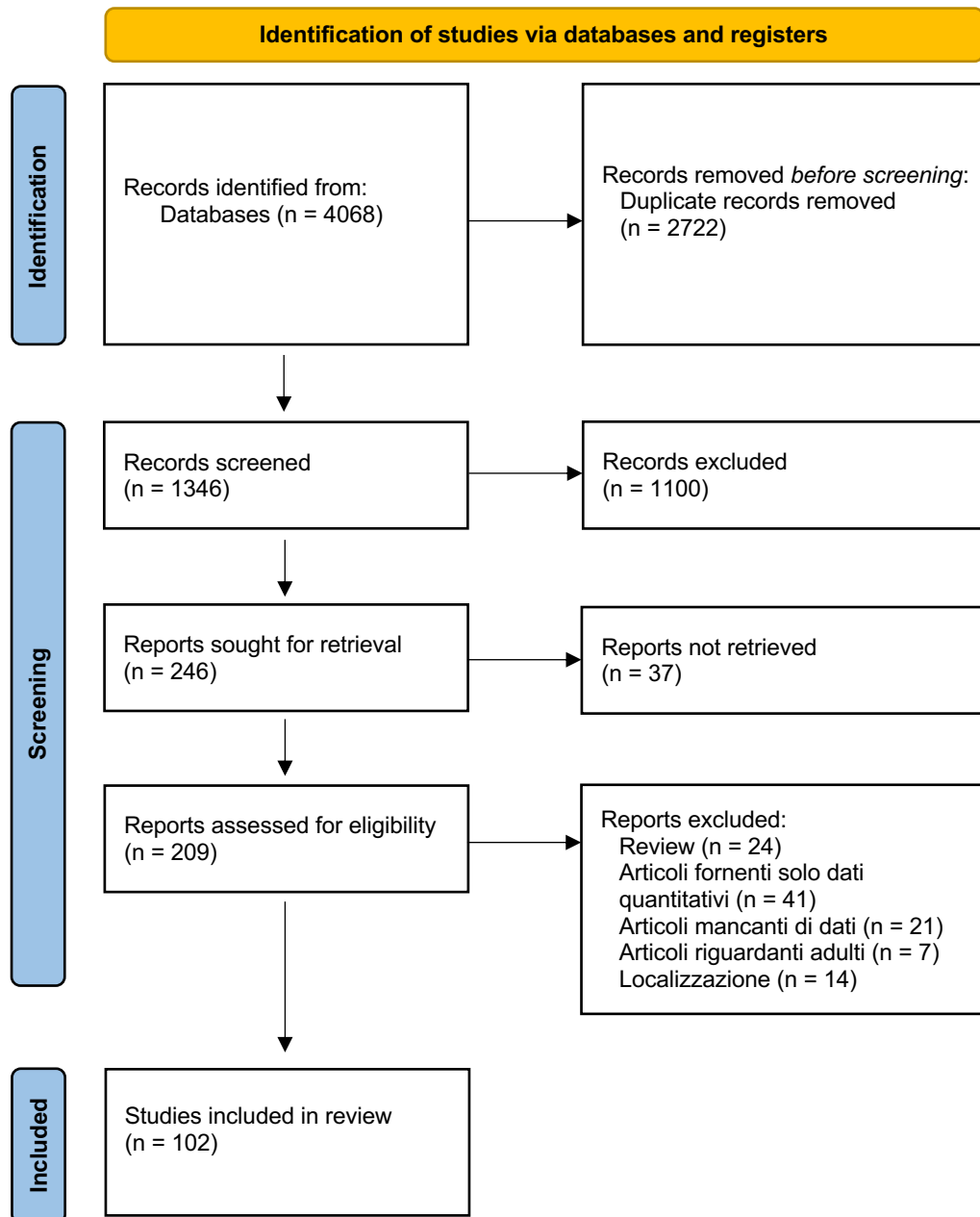


Figura 4. Diagramma PRISMA utilizzato per la revisione sistematica. Da Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al.¹⁴¹

4.2.1 Numero di pazienti

Gli articoli esaminati considerano 136 pazienti in totale. La maggioranza degli studi esaminati sono costituiti da piccoli case report, infatti il 96% riguardano uno o due pazienti. Il massimo numero di pazienti si riscontra in una serie clinica di 12 pazienti. La media di pazienti per studio è 1.33 ± 1.39 , mentre la mediana è 1 ± 1.43 .

4.2.2 Aspetti demografici

L'età media dei pazienti in studio risulta di 7 anni e 2 mesi, con una deviazione standard di 5 anni e 2 mesi. Il 54% dei soggetti in esame è composto da maschi. Si nota quindi una lieve predominanza del sesso maschile, evidenziata da un rapporto maschi/femmine di 1.19.

4.2.3 Istotipo tumorale

Il quadro istologico si è rivelato alquanto variabile (figura 5). La maggioranza è rappresentata da astrocitomi di basso grado (I e II), che compongono il 25,4% delle lesioni in oggetto. Altri gliomi di basso grado riscontrati, ma ben più rari, sono ependimomi (3,6%), oligodendrogliomi e oligoastrocitomi (0,7% cadauno). Per quanto riguarda i gliomi di alto grado, sono stati rilevati di rado. Infatti, considerando le neoplasie gliali di III grado, quali astrocitomi, ependimomi mixopapillari, oligodendrogliomi e oligoastrocitomi anaplastici, queste rappresentano il 4,3% del totale, mentre le lesioni di IV grado (glioblastoma multiforme e glioma diffuso della linea mediana) costituiscono il 3,6%. Più frequenti invece le neoplasie miste neuronali-gliali quali i gangliogliomi (grado I), che compongono l'8,2%. Anche in questo caso, la variante anaplastica (grado III) è riportata raramente (2,2%).

Lesioni spesso descritte sono invece le cisti intramidollari (18%), in maggior parte di tipo dermoide ed epidermoide, più rare invece cisti aracnoidi, neurenteriche e neuroepiteliali. Frequenti pure alcune lesioni mesenchimali quali lipomi (6,5%), angiomi (5,7%) ed emangioblastomi (3,6%).

Neoplasie rare in sede intramidollare sono gli schwannomi (2,2%), i teratomi, maturi o immaturi (2,9%) e i tumori neuroectodermici primitivi (1,4%). Esistono poi tumori intramidollari descritti aneddoticamente in singoli pazienti, quali cordomi, germinomi, tumori teratoidi/rabdoidi atipici, tumori del sacco vitellino.

Va sottolineato che due pazienti presentavano due neoplasie con istologie diverse al contempo, in particolare un lipoma associato ad una cisti dermoide.

I tumori riscontrati quasi mai sono stati caratterizzati dal punto di vista genetico. Tra le poche alterazioni descritte, si riportano alterazioni coinvolgenti BRAF in due gangliogliomi e in un astrocitoma di grado II, la delezione 1p/19q in due oligoastrocitomi (grado II e grado III), la mutazione H3K27 in un caso di glioma diffuso della linea mediana e in un ganglioglioma e la delezione di MSH2/MSH6, geni coinvolti nell'instabilità dei microsatelliti, in un glioblastoma.

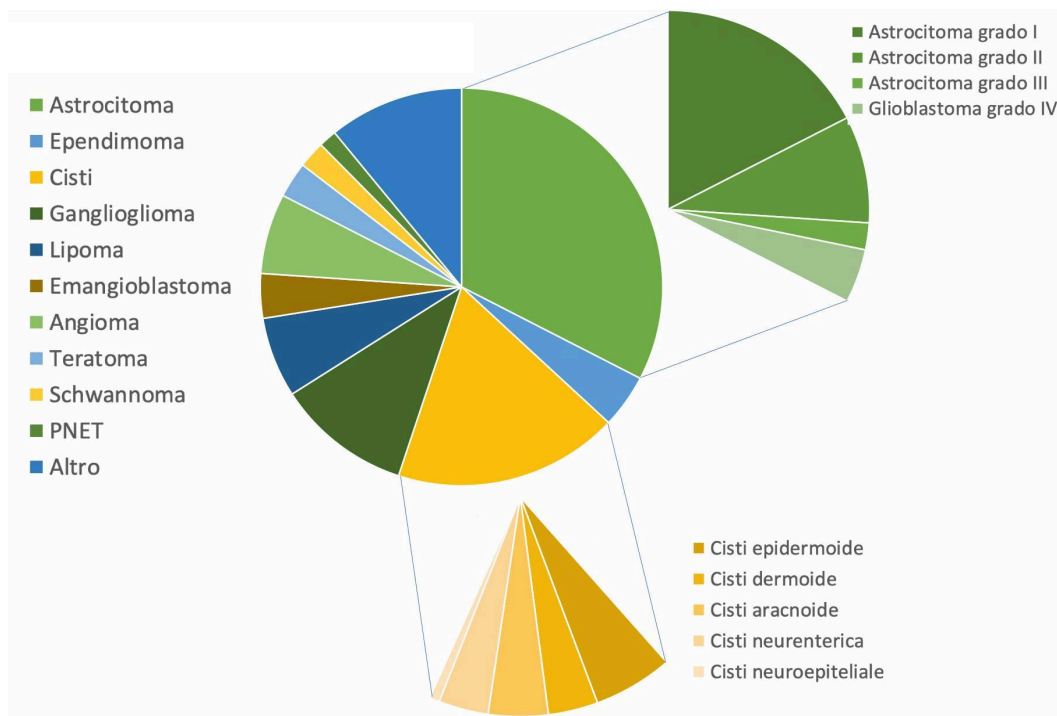


Figura 5. Distribuzione degli istotipi tumorali. Le porzioni ingrandite si focalizzano sui sottotipi delle principali lesioni osservate (astrocitomi e cisti).

4.2.4 Localizzazione ed estensione della neoplasia

La sede dove è stata riscontrata la maggior parte delle neoplasie corrisponde al livello toracico (45,6%), seguita dalla sede cervicotoracica (26,5%) e cervicale (21,3%). In 5 casi, il tumore è stato individuato a livello lombare (3,6%), ma sempre incluso all'interno del cono midollare, mentre in 4 pazienti si sono evidenziate neoplasie "holocord" (2,9%), ovverosia occupanti l'intero midollo spinale. Per quanto riguarda l'estensione della neoplasia (figura 6), la media di segmenti vertebrali contigui coinvolti risulta di $6,1 \pm 4,2$ mentre la mediana di $5 \pm 4,6$. Alcune neoplasie presentavano un'estensione craniale a C1, a livello della giunzione

cervicomidollare; in questo caso nel calcolare la lunghezza del coinvolgimento spinale è stato aggiunto un ulteriore segmento.

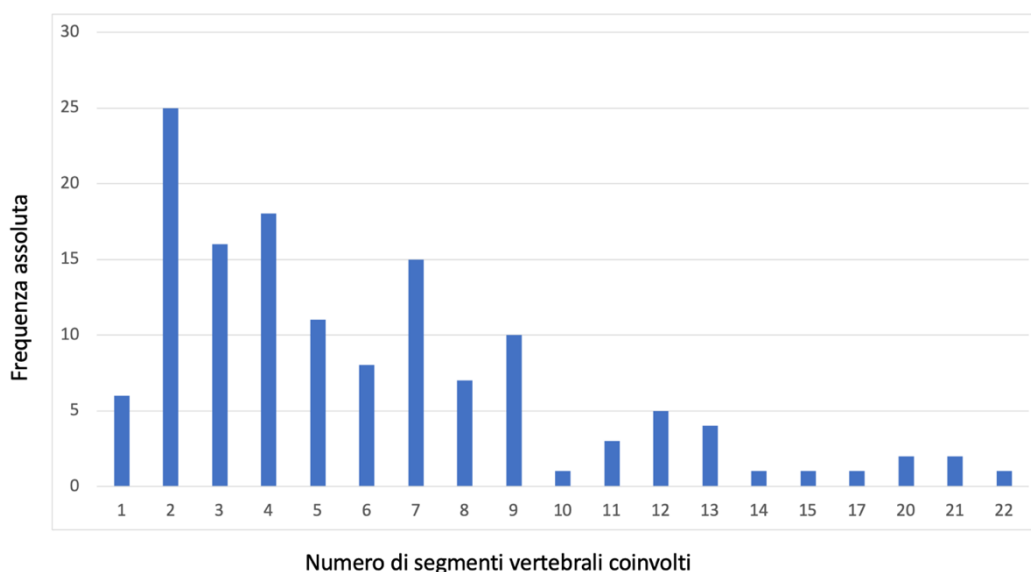


Figura 6. Estensione in termini di segmenti vertebrali delle neoplasie descritte nella revisione.

4.2.5 Presentazione clinica

La gran parte dei pazienti in esame si presentava al momento della diagnosi con almeno un sintomo motorio (80,1%). Tra le manifestazioni cliniche in ambito motorio, predomina la presenza di un deficit di forza (58%), che appariva in maniera eterogenea dalla tetraparesi (7,6%) alla paresi di un singolo arto (11,5%), passando per l'emiparesi (7%) e la paraparesi degli arti superiori o inferiori (23,6%). Un paziente si presentava con una tetraplegia completa.

Oltre alla debolezza muscolare, di frequente si sono riscontrate alterazioni della deambulazione (23,6%), quali marcia instabile, cadute ripetute, difficoltà a camminare e andatura zoppicante. Altri sintomi erano dovuti invece ad un aumento del tono muscolare, quali torcicollo (4,4%), rigidità nucale (3,8%) e spasticità agli arti inferiori (4,4%). In alcuni bambini più piccoli si osservava un ritardo nell'acquisizione delle normali tappe motorie o una regressione, con incapacità di star seduto, in piedi o camminare (5%).

Per quanto riguarda i disturbi della sfera sensitiva, il 30,9% dei pazienti si presentava con dolore. Esso più frequentemente si localizzava in sede cervicale (14%), dorsale alta (10,3%) o lombare (5,1%), mentre di rado veniva riscontrato a livello addominale, degli arti o delle spalle. Ancor più raramente il soggetto lamentava dolore in diverse zone, infatti solo 6 pazienti riferivano la sintomatologia

dolorosa in due o più sedi. Altri sintomi sensitivi riportati erano ipoestesi (14,7%), parestesie (5,1%) e disestesie (1,5%), oltre che cefalea (5,1%), talora associata ad idrocefalo (3,7%).

Nel 24,3% dei casi veniva descritta un'alterazione a carico degli sfinteri. In particolare, questa poteva esprimersi come disfunzione vescico-rettale (6,6%), oppure come disturbi delle basse vie urinarie quali incontinenza o ritenzione urinaria, urgenza minzionale, enuresi notturna (15,2%), o ancora come costipazione (2,5%). Considerando il KS scoring system, il punteggio medio alla diagnosi era di $19,9 \pm 4,7$ punti.

Infine, alla diagnosi non era infrequente osservare la presenza di una deformità spinale, presente nel 16,9% dei pazienti. Per la maggior parte erano scoliosi (12,5%), rare invece cifosi e cifoscoliosi.

4.2.6 Imaging

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a risonanza magnetica con e senza mezzo di contrasto. Il 21,3% ha eseguito almeno un'indagine con altre tecniche di imaging. Nel dettaglio, il 15,3% dei soggetti ha effettuato una radiografia del rachide, principalmente per studiare una deformità spinale. Sporadicamente i pazienti sono stati studiati tramite TC (10,3%), mielografia (2,2%) e angiografia vertebrale (2,2%), in quest'ultimo caso per caratterizzare angiomi o emangioblastomi.

4.2.7 Trattamento chirurgico

La maggioranza dei pazienti (76,5%) ha subito un solo intervento di resezione. In 25 casi (18,4%) si è reso necessario una seconda procedura, per recidiva (11%) o per scarso risultato funzionale del primo intervento (7,4%). In 7 casi (5,1%) sono stati eseguiti tre o più interventi: tra questi un paziente presentava un tumore "holocord", mentre gli altri avevano sviluppato due o più recidive.

Come primo approccio, nella gran parte dei casi (40,4%) si è optato per la rimozione radicale della neoplasia (GTR, gross total resection). Altre possibili scelte nel trattamento chirurgico sono state la resezione subtotale (21,3%), la resezione parziale (23,5%) e la biopsia (11,8%). In 3 pazienti con neoformazioni cistiche si è preferita invece la fenestrazione della lesione.

Nei bambini in cui sono stati eseguiti due interventi, la seconda procedura è stata un'asportazione radicale per la gran parte dei pazienti in questione (44%). In altri casi si è preferita una resezione parziale (36%), una rimozione subtotale (12%) o una biopsia (4%). Due pazienti sono stati sottoposti a due operazioni consecutive come parte di una resezione totale in due tempi, data l'estensione imponente della neoplasia, la quale occupava il midollo spinale dalla giunzione cervicomidollare al cono midollare.

In 7 casi si sono resi necessari più di due interventi. Nel dettaglio, tre pazienti hanno subito multiple resezioni parziali, un paziente è stato sottoposto a tre resezioni subtotali, in un altro sono state eseguite una resezione parziale e una biopsia successivamente al primo intervento e infine in un caso sono state effettuate un'asportazione radicale come secondo intervento e una biopsia come terzo. Anche in questo gruppo si ritrova un paziente sottoposto a una procedura in due tempi per asportare radicalmente un tumore "holocord", ma nel suo caso era stata precedentemente eseguita una biopsia.

4.2.8 Monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio

Per 85 pazienti (62,5%) non è stato possibile capire se è stato usato il monitoraggio intraoperatorio dei potenziali evocati, in quanto gli articoli che li riguardavano non riportavano informazioni sull'argomento. Solo in 3 casi (2,2%) viene esplicitamente descritta la scelta di non utilizzare questa tecnica. Al contrario, in 48 pazienti (35,3%) si è certi dell'applicazione del monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio.

Considerando questi casi, nel 52,1% sono stati monitorati i potenziali evocati sia somatosensitivi (SEPs) che motori (MEPs), nel 6,3% si è optato per il monitoraggio dei soli potenziali evocati somatosensitivi mentre nel 4,2% sono stati registrati i soli potenziali motori. In un paziente è stato eseguito un monitoraggio congiunto neurofisiologico (SEPs) e urodinamico, a causa della localizzazione del tumore (T11-L1). In 17 pazienti (35,4%) è stato riportato l'uso della tecnica ma senza specificare il tipo di potenziali evocati osservati.

Va inoltre notato che in questo gruppo di pazienti nel 58,3% si è riusciti ad ottenere un'asportazione radicale della neoplasia. Meno di frequente il massimo risultato ottenuto era rappresentato da una resezione subtotale o parziale (41,7%). In nessuno di questi casi è stata eseguita solo una biopsia. Al confronto, nel gruppo in cui non

viene riportato l'utilizzo del monitoraggio neurofisiologico, si osserva un minor tasso di rimozioni radicali del tumore (43,2%), a fronte di un aumento del numero di resezioni subtotali e parziali (43,2%), e si riportano pazienti in cui non si sono eseguite asportazioni della massa ma solo biopsie (11,4%) o fenestrazioni (2,3%), quest'ultime in caso di lesioni cistiche (figura 7).

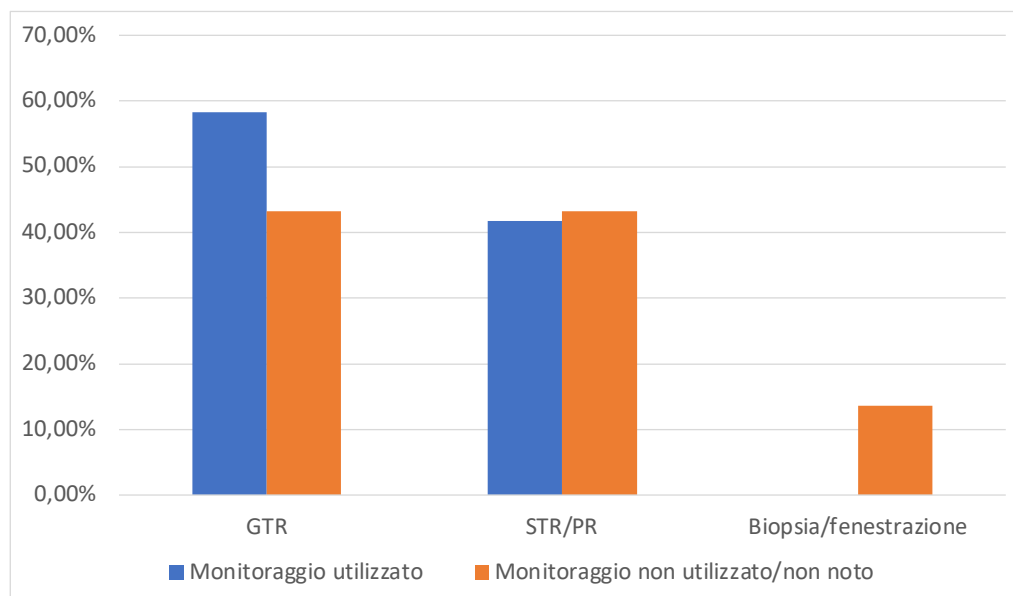


Figura 7. Relazione tra utilizzo del monitoraggio e resezione ottenuta. GTR = gross total resection; STR = subtotal resection; PR = partial resection

Non si evidenzia invece una correlazione tra l'uso del monitoraggio dei potenziali evocati e l'outcome neurologico. Infatti, la percentuale di pazienti migliorati o stabili dal punto di vista neurologico è simile: 93,8% nel gruppo in cui è stato usato il monitoraggio intraoperatorio e 93,2% nel gruppo dove non è stato riportato il suo utilizzo. Risulta simile anche la percentuale di pazienti peggiorati (6,8% vs 6,3%).

4.2.9 Trattamento oncologico

56 pazienti (41,2%) sono stati indirizzati alla chemioterapia e/o alla radioterapia. Nello specifico, il 16,2% dei soggetti ha ricevuto solamente un trattamento chemioterapico, soprattutto a scopo adiuvante (11,8%), meno frequentemente per recidiva (4,4%). In altri casi (12,5%) si è deciso di sottoporre il paziente esclusivamente a radioterapia, anche qui principalmente con finalità adiuvante (8,8%), di rado per recidiva (3,7%). Spesso invece è stata scelta l'opzione di combinare chemio e radioterapia (16,9%). Per quanto concerne quest'ultimo gruppo di pazienti, l'11% ha ricevuto chemio/radioterapia adiuvante, mentre il 5,9% è stato indirizzato al trattamento combinato a causa di una recidiva.

Dai report che descrivevano i farmaci utilizzati nei protocolli chemioterapici scelti, si ricava che tra i più sfruttati si trovano il carboplatino (usato nel 13,2% dei pazienti), la temozolomide (7,35%), la vincristina (7,5%), la ciclofosfamide (6,6%) e l'etoposide (5,1%).

4.2.10 Outcome neurologico

A seguito del trattamento, 105 pazienti (77,2%) hanno presentato un miglioramento della funzione neurologica. Di questi, 46 (33,8%) sono completamente migliorati, mentre in 59 (43,4%), nonostante degli evidenti progressi, permangono dei deficit, quali per esempio un parziale controllo degli sfinteri, lievi ipoestesi, residua difficoltà nel cammino tale da richiedere assistenza o paresi di grado minore rispetto allo status preoperatorio.

22 pazienti (16,2%) sono rimasti stabili, mentre 9 (6,6%) sono peggiorati dal punto di vista neurologico. In questa categoria di pazienti non si nota una correlazione con un particolare istotipo, né con l'estensione del tumore, in quanto si registra una lunghezza media di 7,5 segmenti vertebrali e una mediana di 6, in linea con i parametri dei dati cumulativi. Da notare però che solo in 8 casi si è riusciti ad ottenere un'asportazione radicale del tumore e che il 58,6% di questi pazienti è stato sottoposto a resezione parziale o biopsia.

È stato poi applicato il KS scoring system alla condizione postoperatoria del paziente. Si è scelto di considerare il paziente dopo il trattamento (uno o, se necessari, più interventi, eventuale chemio/radioterapia) per il tumore primitivo, escludendo dunque lo status funzionale dopo trattamento di una recidiva, che solitamente tende a non migliorare. Fatta questa precisazione, il valore medio è risultato di $22,6 \pm 4,3$ punti, con un miglioramento rispetto alla condizione preoperatoria di $2,7 \pm 4,5$ punti.

4.2.11 Outcome oncologico

Nel 72% dei casi la neoplasia non ha recidivato e l'89% dei pazienti erano vivi al momento della stesura dell'articolo. Solo 15 pazienti sono andati incontro ad exitus, 11 a causa di una recidiva tumorale e 3 per progressione della neoplasia. La morte di una paziente non è stata ricondotta con certezza alla presenza del tumore.

I soggetti deceduti per la maggior parte erano affetti da glioblastoma (60%). In particolare, 4 di essi presentavano un astrocitoma di grado I o II andato incontro a trasformazione maligna.

4.2.12 Deformità spinale e approccio chirurgico alle lamine vertebrali

In 32 pazienti (23,5%) si è osservata la presenza di una deformità a carico della colonna vertebrale, ma va sottolineato che in 23 di essi (16,9%) era obiettivamente già in fase preoperatoria. In totale, 15 pazienti (11%) hanno sviluppato una deformità di nuova insorgenza o un peggioramento di una deviazione preesistente. Nei soggetti che presentavano un dismorfismo al momento della diagnosi predomina la scoliosi (70%), mentre la deformità più frequentemente insorta in fase postoperatoria è rappresentata dalla cifosi (58,3%).

Per quanto riguarda la tecnica di rimozione delle lamine vertebrali, come già osservato, in letteratura si evidenzia una certa disomogeneità nella terminologia utilizzata in proposito. È stato quindi deciso di suddividere i pazienti in 3 categorie: pazienti sottoposti a laminectomia, senza reinserzione della lamina, pazienti sottoposti a laminotomia, comprendendo tutti i termini utilizzati per descrivere un intervento in cui la lamina veniva riapposta, quali laminotomia osteoplastica laminectomia osteoplastica e laminoplastica a livello toracico, e pazienti sottoposti a laminoplastica, intesa come la tecnica di ricostruzione delle lamine atte ad aumentare il diametro del canale spinale ed eseguita a livello toracico. In 2 casi era stata eseguita una laminectomia a livello di una singola vertebra associata ad una laminotomia maggiormente estesa. Questi casi sono stati assimilati ad una laminotomia semplice per la lunghezza trascurabile della laminectomia.

Utilizzando queste definizioni, il 40,4% dei pazienti è stato sottoposto a laminectomia, il 36,8% a laminotomia e il 2,9% a laminoplastica. Di 27 pazienti (19,9%) non è stata riportata alcuna informazione sull'approccio alle lamine vertebrali.

Tornando a considerare i pazienti che abbiano sviluppato una deformità vertebrale postoperatoria o abbiano subito un aggravamento di un precedente dismorfismo, si nota che nella maggioranza di questi casi sia stata eseguita una laminectomia (64,7%). Le lamine coinvolte di media erano $7,7 \pm 3,8$ e la mediana risulta 9 ± 4 .

5 DISCUSSIONE

Le neoplasie intramidollari spinali rappresentano una rara entità, tanto in età adulta quanto in età pediatrica. Negli ultimi 30 anni, oggetto della revisione sistematica della letteratura qui presentata, si è assistito ad un avanzamento tecnologico in campo diagnostico e terapeutico che ha permesso una migliore caratterizzazione di questi tumori e ne ha drasticamente cambiato il management, che è passato da un approccio conservativo basato sulla biopsia, ad uno aggressivo il cui cardine è tentare di ottenere l'asportazione radicale della lesione. Ovviamente, questo cambiamento ha portato ad un miglioramento dell'outcome di queste neoplasie, sia in termini di sopravvivenza che di funzionalità neurologica.

Nonostante questi notevoli passi in avanti, in letteratura si osserva una certa paucità e inconsistenza di informazioni sulle neoplasie intramidollari in età pediatrica, data la rarità di queste lesioni e la loro eterogeneità in termini di istotipo ed estensione, che porta inevitabilmente ad una diversità importante nella gestione di questi tumori. Non esistono metanalisi sull'argomento né grossi studi multicentrici, dunque le esperienze più importanti, come quelle di Constantini⁶ o di Bansal¹⁴³ e colleghi, riguardano serie cliniche di circa un centinaio di pazienti operati nello stesso centro o al massimo in 3 centri diversi. Spesso però questi studi più grandi non forniscono dati relativi al singolo paziente, e così facendo non vengono evidenziate correlazioni utili, quali l'estensione della neoplasia e l'incidenza di deformità spinale oppure il tipo di asportazione ottenuta e l'outcome neurologico. In altri casi lo studio riguarda i tumori spinali in generale, senza presentare una sottoanalisi dedicata ai tumori intramidollari, o vengono considerati anche adulti o giovani adulti insieme ai pazienti in età pediatrica. Di frequente inoltre accade che l'articolo, sebbene discuta di un numero consistente di pazienti, si focalizzi su specifici istotipi, solitamente quelli considerati più frequenti, ovverosia gli astrocitomi di basso grado e gli ependimomi.

Di conseguenza, per avere uno sguardo d'insieme incentrato sulle neoplasie intramidollari spinali nel bambino, ma che fosse il più completo possibile, si è deciso di prendere in considerazione la cospicua quantità di case report e piccole serie cliniche sull'argomento, selezionando i lavori che descrivessero in modo preciso i casi in questione e la loro gestione. Una volta realizzata, questa revisione sistematica è servita come confronto alla serie clinica di 5 pazienti trattati presso

l'Unità Operativa Complessa di Neurochirurgia Pediatrica dell'Azienda Ospedaliera di Padova tra il 2013 e il 2022.

Per quanto riguarda la numerosità dei casi, la serie clinica in esame presenta più pazienti rispetto alla media dei lavori presenti in letteratura considerati (5 vs 1.33 ± 1.39). Va però considerato che la maggioranza degli articoli inclusi nella revisione riguardavano casi di un particolare istotipo, mentre nella serie clinica sono stati inclusi neoplasie di istologie diverse, di conseguenza quest'ultima presenta una numerosità maggiore.

Considerando invece le caratteristiche demografiche, l'età media della serie clinica risulta sovrapponibile al dato che si evince dalla revisione sistematica (7 anni e 8 mesi con $\sigma=5$ anni e 4 mesi vs 7 anni e 2 mesi con $\sigma=5$ anni e 2 mesi). Lo stesso non vale per il sesso dei pazienti, in quanto i pazienti della serie clinica sono prevalentemente maschi (M:F=4:1), mentre la review descrive una lieve predominanza del sesso maschile (M:F=1,19:1). I due valori non sono comparabili data la numerosità estremamente diversa del campione della revisione rispetto a quello della serie clinica (136 vs 5 pazienti), ma l'indizio che emerge, cioè una prevalenza maggiore nel sesso maschile, viene confermato anche da altri autori.^{16,17,144} Se questo predominio del sesso maschile abbia rilevanza nella patogenesi delle neoplasie intramidollari in età pediatrica, magari per motivi ormonali o genetici, o sia invece privo di significato, andrà confermato con ulteriori studi.

Si passa quindi ad analizzare la frequenza dei vari istotipi tumorali. La gran parte delle review in letteratura riporta come istotipi più frequenti in età pediatrica l'astrocitoma di basso grado, che secondo alcuni autori rappresenta il 60% dei tumori intramidollari nel bambino, e l'ependimoma.^{8,9} In certi articoli viene perfino riportato che queste due istologie insieme costituiscono il 90% di queste neoplasie, sempre considerando la sola età pediatrica.⁸⁸

I risultati della serie clinica e della review qui riportate differiscono da queste considerazioni, mostrando una più ampia disomogeneità. Infatti, nella serie clinica si ritrovano due gangliogliomi, due ependimomi e una neoplasia glioneuronale di basso grado, mentre nella revisione gli astrocitomi di basso grado compongono il 25,4% delle lesioni osservate e gli ependimomi il 3,6%, e al contempo altri istotipi, solitamente riportati come rari, risultano avere una frequenza non trascurabile. Esempi sono le cisti intramidollari (18%), a loro volta suddivisibili in diverse

categorie a seconda della composizione della parete, le lesioni vascolari quali emangioblastomi o angiomi, che costituiscono il 9,3% delle lesioni in esame, e i gangliogliomi (8,2%), piuttosto frequenti anche nella serie clinica, come già visto. Si possono addurre diverse ragioni per spiegare questi risultati. In primis, la caratterizzazione dell'istotipo mediante tecniche di biologia molecolare, che conferisce una maggiore precisione rispetto al solo utilizzo di analisi morfologica e immunoistochimica, ma che non sempre è disponibile nei laboratori di anatomia patologica. Un esempio viene dalla serie clinica in oggetto, dove uno dei pazienti presentava all'esame istologico un quadro morfologico ed immunoistochimico che orientava per un astrocitoma pilocitico (grado I WHO), secondo quanto riportato dal referto dell'U.O. di Anatomia Patologica dell'Azienda Ospedaliera di Padova. Dopo centralizzazione del caso e applicazione di esami di biologia molecolare presso l'U.O. di Anatomia Patologica dell'Ospedale Umberto I° di Roma, la revisione istologica ha portato alla diagnosi di ganglioglioma (grado I WHO). Anche Armas Melián e colleghi, in una recente review,²¹ affermano che alcuni tumori diagnosticati in passato come astrocitomi o ependimomi potrebbero essere stati gangliogliomi. Questo dimostra che alcuni istotipi possono presentarsi al microscopio in modo ingannevole, è dunque necessaria l'applicazione di tecniche avanzate per una conferma istologica definitiva. Esse non vengono sfruttate da molti anni, quindi è possibile che neoplasie che un tempo venivano categorizzate in un certo modo, oggi verrebbero considerate in un altro. Rilevante è il fatto che ciò possa riguardare gli astrocitomi di basso grado, l'istotipo considerato più frequente tra le neoplasie intramidollari in età pediatrica.

Un secondo motivo è rappresentato dalla rarità di alcuni istotipi, che spesso non vengono presi in esame, nonostante siano abbastanza frequenti in alcune aree geografiche. Infatti, gli articoli con i casi più numerosi comunemente riguardano esperienze decennali monocentriche di centri universitari statunitensi o sono studi retrospettivi che attingono da database nazionali, ma sempre all'interno degli USA. Esiste però un filone di case report di autori non occidentali che, sebbene sia composto da casi clinici di neoplasie rare prese singolarmente, risulta consistente se osservato nel suo insieme. Questa categoria di articoli è stata considerata nella revisione sistematica ivi esposta e trova il suo paradigma nelle cisti intramidollari riportate. Se considerate in base all'istotipo (dermoide, epidermoide, aracnoide, neurenterico o neuroepiteliale), tali lesioni risultano particolarmente rare, come

evidenziato dagli autori che le riportano; da notare che questi report giungono per il 56,5% dei casi da centri indiani, turchi o cinesi. Comprendendole nel loro insieme, invece, queste neoformazioni rappresentano una fetta importante delle lesioni intramidollari riscontrabili in età pediatrica. Lo stesso ragionamento è applicabile a quella costellazione di sporadiche neoplasie descritte aneddoticamente in sede intramidollare, quali schwannomi, teratomi, tumori neuroectodermici primitivi, gliomi di alto grado, neoplasie glioneuroni, etc.

Va inoltre considerato che i dati presenti in letteratura possono essere contrastanti tra di loro, poiché quasi sempre fanno riferimento ai casi trattati in singoli centri. Si prenda ad esempio il caso degli ependimomi intramidollari, infrequenti nella revisione sistematica realizzata. Secondo diverse review^{10,88} vengono descritti come il 30% delle neoplasie intramidollari pediatriche, ma gli studi che confermano questa percentuale sono pochi. Tra questi, si può citare lo studio retrospettivo di Innocenzi e colleghi,¹⁴⁵ dove i pazienti affetti da ependimoma erano il 29.8%. Bisogna sottolineare però che in questo caso erano presi in esame pazienti presentanti astrocitomi o ependimomi, escludendo dunque altri istotipi. Al contrario, alcuni lavori descrivono un quadro epidemiologico differente. Constantini e colleghi² non hanno rilevato alcun ependimoma in 27 pazienti di età inferiore ai 3 anni trattati in un periodo di 13 anni (1980-1993), mentre Miller e colleghi²⁰ riportano una prevalenza di questo istotipo di 19 pazienti su 117 (16%). Anche articoli più recenti evidenziano una certa rarità di tali neoplasie in età pediatrica, quali lo studio sugli ependimomi intramidollari di Klekamp.¹⁰⁵ in questo caso, su 309 pazienti con una neoplasia intramidollare trattati tra il 1980 ed il 2014, 100 presentavano un ependimoma, ma solo 3 erano bambini. Kushel e Belova¹⁴⁶ riportano invece un rapporto astrocitoma/ependimoma di 83/17 in una serie di 224 bambini, contrariamente al 40/30 che gli stessi autori hanno desunto dalla letteratura. Dunque, questo istotipo potrebbe essere più raro di quanto solitamente riportato, ma sono necessari ulteriori studi a riguardo. Nella serie clinica qui descritta in realtà 2 pazienti su 5 (40%) presentavano un ependimoma intramidollare, ma si deve considerare che essi erano affetti da neurofibromatosi di tipo 2, rara malattia genetica che predispone allo sviluppo di questi tumori,¹⁴⁷ insieme a meningiomi e schwannomi.

Oltre all'istotipo, un altro aspetto importante per il management delle neoplasie intramidollari è costituito dalla localizzazione e dall'estensione del tumore. Per

quanto riguarda la prima, nella serie clinica si osserva una distribuzione equipartita tra la sede cervicale (2 pazienti), toracica (2 pazienti) e passaggio cervicotoracico (1 paziente). Una ripartizione simile risulta anche dalla revisione, dove si nota però una frequenza moderatamente maggiore del tratto toracico rispetto a quello cervicotoracico e cervicale (rispettivamente 45,6%, 26,5%, 21,3%). Passando alle dimensioni della neoplasia, la serie clinica presentava un'estensione media del tumore di $5,2 \pm 1,5$ segmenti vertebrali (mediana $6 \pm 1,7$), mentre dalla revisione si evince una media di $6,1 \pm 4,2$ (mediana di $5 \pm 4,6$). I dati quindi risultano simili, soprattutto considerando la mediana, che risente meno rispetto alla media dei valori dei rari tumori "holocord" presenti nella revisione.

Dalla letteratura emergono informazioni concordanti, soprattutto sulla localizzazione di queste neoplasie. Ad esempio, Constantini e colleghi⁶ in uno studio su 164 pazienti di età inferiore ai 21 anni riportano le seguenti percentuali riguardo alla localizzazione: cervicomidollare 8,5%, cervicale 15,6%, cervicotoracica 26,8%, toracica 39%, cono midollare 9,8%. Nella revisione sistematica effettuata non è stata distinta la localizzazione cervicomidollare in quanto i pochi tumori che comprendevano questa regione si estendevano anche più a valle, fino a raggiungere almeno la quarta vertebra cervicale. Va tuttavia notato che nella serie clinica, un paziente presentava la neoplasia al passaggio cranio-cervicale, quindi si può affermare che non sia così infrequente una localizzazione superiore a C1. A conferma di ciò, nel lavoro di Ahmed e colleghi,¹⁵ in 20 pazienti su 55 (36%) la neoplasia si trovava alla giunzione cervicomidollare.

Alcuni autori riportano una correlazione tra istotipo tumorale e localizzazione, in particolare gli astrocitomi sembrerebbero essere lievemente più frequenti in sede cervicale, rispetto alla sede toracica.^{11,16,19,27,136} Secondo la revisione sistematica qui presentata, invece, gli astrocitomi si osservano per il 43,1% a livello toracico e per il 29,5% a livello cervicale. In realtà, anche in uno studio di Hamilton e colleghi,¹ comprendente 3022 pazienti di qualsiasi età, gli astrocitomi risultano più frequenti a livello toracico. Dunque, probabilmente in età pediatrica la sede cervicale risulta maggiormente interessata, ma senza un importante divario dalla regione toracica.

Per quanto riguarda l'estensione di queste neoplasie, non sono presenti molti dati in letteratura. Tra i pochi studi che descrivono questo aspetto, si cita il lavoro di Kushel e Belova,¹⁴⁶ che riporta una lunghezza media di 5 segmenti vertebrali,

comparabile quindi con i valori soprariportati della serie clinica e della revisione sistematica. Un dato interessante rilevato dai due autori è costituito dal fatto che l'estensione tumorale sembrerebbe maggiore in età pediatrica che negli adulti (5 vs 3 segmenti).

Uno spunto di riflessione giunge anche da uno studio di Ebner e colleghi.¹⁴⁸ In esso, 46 pazienti di varie età sono stati suddivisi in 2 gruppi: il gruppo A, costituito da 26 casi con una estensione inferiore ai 3 segmenti vertebrali (media 1,2), e il gruppo B, dove 21 pazienti erano affetti da una neoplasia che si estendeva per 3 o più segmenti (media 5,4). Osservando lo stato neurologico pre e postoperatorio, standardizzato con il KS scoring system e lo score funzionale di McCormick, nei casi del gruppo B esso risultava peggiore rispetto al gruppo A. Dunque, si è cercato di capire se questa correlazione tra estensione del tumore e funzionalità neurologica fosse riproducibile anche nella serie clinica e nella revisione sistematica qui descritte, considerando il KS scoring system.

Tabella III. Relazione tra il miglioramento neurologico e l'estensione della neoplasia.

GRUPPO	KS PREOP	KS POSTOP	Δ (KS POST-KS PRE)
A (<3 SEGMENTI)	19,5 \pm 4,4	23,9 \pm 2,3	4,3 \pm 3,9
B (\geq 3 SEGMENTI)	20 \pm 4,9	22,2 \pm 4,6	2,2 \pm 4,5

KS = score di Klekamp-Samii; preop = preoperatorio; postop = postoperatorio.

La tabella III mostra i dati relativi alla revisione sistematica. Per quanto riguarda lo score preoperatorio, esso risulta circa uguale nei due gruppi, se non lievemente migliore nel gruppo B, diversamente da quanto osservato da Ebner e colleghi. Lo score postoperatorio, invece, risulta effettivamente migliore nel gruppo A, così come la differenza tra status preoperatorio e postoperatorio. Questo risultato in termini di outcome potrebbe essere spiegato dalla correlazione che si nota tra estensione tumorale e possibilità di un'asportazione radicale della neoplasia. Infatti, nel gruppo A la percentuale dei pazienti in cui si è ottenuta una resezione radicale è del 58,1%, mentre nel gruppo B risulta essere 43,8%. Un'altra possibile ragione riguarda l'istotipo, in quanto nel gruppo A non erano presenti lesioni di IV grado e si riportava una sola lesione di grado III. Va tuttavia sottolineato che il gruppo B era decisamente più numeroso del gruppo A (105 vs 31 pazienti), quindi queste osservazioni dovrebbero essere confermate da studi con campioni più omogenei in termini di dimensione.

La serie clinica, invece, non risulta utile per questo raffronto dato che l'estensione minima osservata nei pazienti in esame risulta di 3 segmenti vertebrali.

Una caratteristica delle neoplasie intramidollari è rappresentata dalla presentazione clinica subdola e multiforme. Questa varietà si rispecchia nei casi della serie clinica, che si potevano presentare principalmente con disturbi sensitivi, in primis dolore (80% dei pazienti) e/o deficit motori, quali debolezza o marcia instabile (60%). Tali sintomi si esprimevano singolarmente o insieme ad altri, componendo dei quadri estremamente variegati. Per fare un esempio, il caso 2, dove è stata riscontrata una neoplasia estesa per 6 segmenti al passaggio cervico-toracico, si presentava con una distonia della mano destra, mentre nel paziente del caso 5, in cui si era evidenziato un tumore nella stessa sede, la sintomatologia era costituita da una cervicalgia prevalentemente notturna. Oppure, il caso 4, affetto da una lesione di identica lunghezza ma localizzata in sede toracica, si presentava con astenia degli arti inferiori, stipsi, ritenzione urinaria e calo ponderale.

Una simile eterogeneità nel corteo sintomatologico emerge anche dalla revisione sistematica, dove però appaiono preponderanti i disturbi motori, con l'80% dei pazienti che lamentavano almeno un sintomo appartenente a questa sfera. In particolare, di frequente si poteva obiettivare un deficit di forza (58%), osservabile anche in due pazienti della serie clinica. Meno frequenti invece i sintomi sensitivi, in particolare il dolore, presente nel 30,9% dei pazienti.

Si nota quindi uno squilibrio a favore delle alterazioni motorie rispetto a quelle sensitive, come già osservato dallo studio citato in precedenza di Constantini e colleghi:⁶ su 164 pazienti, il 65,2% presentava un deficit motorio, mentre il 45,7% lamentava dolore. Questa differenza, rilevabile nella revisione sistematica ma non nella serie clinica, può essere spiegata da due ipotesi. La prima, più semplice, riguarda la difficoltà intrinseca nel valutare in modo oggettivo il dolore nei bambini molto piccoli, dunque in alcuni report potrebbe non esserne sottolineata la presenza poiché di fronte a un quadro dubbio. Una seconda ipotesi nasce dal fatto che nella revisione sistematica si ritrovano alcuni particolari istotipi, assenti nella serie clinica, i quali per le proprie caratteristiche di crescita potrebbero manifestarsi in modo più eloquente con deficit motori rispetto a disturbi sensitivi. Un caso esemplare è rappresentato dalle lesioni cistiche, che nella revisione qui descritta risultano essere una fetta importante delle formazioni intramidollari in esame. Esse sono caratterizzate da una lenta crescita, e ciò comporta una subdola insorgenza dei

sintomi, costituiti in genere da progressiva debolezza e dolore insidioso, non sempre rilevabile. Infatti, analizzando i 25 pazienti con cisti intramidollari compresi nella revisione, si osserva che in 23 di essi (92%) si riscontravano deficit motori, mentre disturbi sensitivi quali dolore o ipoestesie si registrano solo in 12 casi (48%). I dati in letteratura a proposito sono scarsi ma sembrano confermare questa discrepanza. In una review di Muzumdar e colleghi¹⁴⁹ su 15 casi di cisti neurenteriche, si rileva la presenza di alterazioni motorie in 12 pazienti (80%), a fronte di soli 2 pazienti con problematiche di natura sensoriale (13,3%). Osservazioni simili giungono anche da Guzel e colleghi,¹⁵⁰ i quali in una review di 3 casi di cisti aracnoidi descrivono come unico sintomo lo sviluppo di tetraparesi progressiva, senza riportare alcun disturbo sensitivo. Anche per i gliomi di alto grado, assenti nella serie clinica, è stata osservata una certa disparità di frequenza tra sintomi motori e sensitivi. Infatti, in 15 casi di gliomi di III e IV grado, si riscontrano anomalie quali paresi o difficoltà nella deambulazione in 12 pazienti (80%), mentre alterazioni sensoriali vengono riportate in 8 (53,3%). Gli articoli in letteratura che discutano della presentazione clinica dei gliomi intramidollari di alto grado sono pochi. I principali sono lo studio di Ciappetta e colleghi¹⁵¹ del 1991, che riporta 7 casi di glioblastoma spinale, e quello di Raco e colleghi¹⁵² su 22 casi di gliomi di alto grado. In entrambi non si nota una maggiore prevalenza di deficit motori rispetto a sintomi sensitivi, ma va sottolineato che i pazienti studiati erano perlopiù adulti. Sono quindi necessari ulteriori studi per caratterizzare meglio nel bambino la sintomatologia motoria e sensitiva di questi tumori e vedere se esista una correlazione con l'istotipo tumorale.

Un altro gruppo di sintomi piuttosto frequenti è costituito dalle alterazioni degli sfinteri, che portano a incontinenza o ritenzione urinaria, urgenza minzionale e costipazione. Nella serie clinica, un paziente tra i 5 casi (20%) si presentava con stipsi e ritenzione urinaria, in linea con i risultati della revisione, dove il 23,5% dei pazienti aveva sviluppato tali disturbi. Anche in questo caso, i dati in letteratura non sono molti, ma un report di Lunardi e colleghi¹⁷ su 25 bambini evidenzia incontinenza urinaria nel 32% dei casi. In generale, le revisioni sulle neoplasie intramidollari pediatriche non riportano una frequenza precisa di questi sintomi, ma riferiscono che le disfunzioni sfinteriali tendono a comparire tardivamente, a meno che il tumore non sia localizzato nel cono midollare.^{5,8} In tal caso, questi deficit sono più frequenti e compaiono più rapidamente.⁷⁶

Infine, va considerata la presenza di deformità spinali alla presentazione. I pazienti della serie clinica non avevano già sviluppato scoliosi, cifosi o cifoscoliosi al momento della diagnosi, mentre una deformità spinale preoperatoria si osserva nel 16% dei casi della revisione. Secondo la letteratura, il 24-33% dei pazienti presenta una deformità spinale alla diagnosi, una percentuale dunque lievemente superiore a quanto riscontrato.

Riguardo a questo argomento, Townsend e colleghi¹⁵³ riportano un'osservazione interessante in uno studio su 10 pazienti con astrocitomi intramidollari. Infatti, i casi che si presentavano con scoliosi senza altri sintomi avevano una prognosi migliore rispetto ai pazienti in cui si obiettivavano dolore o deficit motori. Dalla revisione sistematica effettuata, appare che nei 18 pazienti con scoliosi alla diagnosi 3 non presentavano altri sintomi; di questi due hanno mantenuto il loro ottimo status neurologico mentre uno è lievemente peggiorato, anche se questo deterioramento non era imputabile con certezza ad una recidiva. Quindi, se il paziente si presenta esclusivamente con scoliosi la sua funzione neurologica tenderà a mantenersi nel tempo, probabilmente perché la neoplasia viene diagnosticata in una fase precoce. Passando ai mezzi di studio delle neoplasie intramidollari, la risonanza magnetica con e senza mezzo di contrasto rappresenta la metodica di imaging di riferimento. Dunque, tutti i pazienti della serie clinica e della revisione sistematica sono stati sottoposti a tale metodica, che risulta imprescindibile nella valutazione dell'estensione della neoplasia e possibilmente del suo istotipo. Un'altra tecnica che viene utilizzata in questo contesto è la radiografia, utilizzata oramai solamente per osservare l'eventuale presenza di deformità spinali. A tal fine è stata impiegata per valutare nel periodo postoperatorio la paziente del caso 3, evidenziando un'anterolistesi di C2 su C3. A conferma della scarsa utilità diagnostica di questa tecnica, il paziente 5 era stato sottoposto a una radiografia cervicale prima della risonanza magnetica, ma essa non era risultata dirimente. Anche dalla revisione sistematica non sembra essere molto sfruttata, in quanto solo il 15,4% dei pazienti ha eseguito una radiografia del rachide.

Ancor più di rado viene utilizzata la tomografia computerizzata (TC), metodica che descrive adeguatamente il coinvolgimento osseo (assente in queste neoplasie), ma risulta insufficiente nel caratterizzare i tessuti molli. Essa è stata utilizzata nel 10,3% dei casi della revisione, raramente per studiare il rachide. Infatti, nella metà dei casi si è applicata per studiare l'encefalo, in pazienti che presentavano sintomi

riconducibili ad idrocefalo o in rari casi di disseminazione extramidollare. In un paziente con un rarissimo caso di linfoma intramidollare e in un altro affetto da un glioma di grado IV metastatico è stata eseguita una TC total body.

In 3 casi è stata utilizzata l'angiografia, utile per visualizzare lesioni vascolari quali angiomi cavernosi ed emangioblastomi. La mielografia, invece, è una tecnica che appartiene al passato ed è stata quasi completamente abbandonata. La revisione sistematica riporta solo in 3 casi il suo utilizzo, in due lavori del 1992 e in uno del 2007, che esponeva il caso di una ragazza affetta da un astrocitoma di grado II ricorrente, studiato per la prima volta nel 1984 mediante mielografia. Nessun paziente della serie clinica è stato sottoposto a TC, angiografia o mielografia.

Verranno ora analizzate le opzioni di trattamento per le neoplasie intramidollari pediatriche. Il cardine della terapia rimane l'asportazione chirurgica. Data la delicatezza delle strutture circostanti al tumore, in passato si preferiva un approccio conservativo con biopsia o resezione parziale e conseguente radioterapia, mentre oggi, grazie ai progressi nella microchirurgia, si tenta di rimuovere più tessuto neoplastico possibile, poiché un'asportazione radicale è associata a una prognosi migliore rispetto a una resezione subtotale o parziale. Questo è valido in modo particolare per gli astrocitomi, dove spesso non si osserva una demarcazione netta tra neoplasia e tessuto sano.^{8,10}

In tutti i pazienti della serie clinica si è ottenuta una resezione radicale (GTR, gross total resection). In uno solo sono state necessarie due procedure, considerando che in un altro centro era stato sottoposto a biopsia. Per quanto riguarda la revisione sistematica, va innanzitutto sottolineata la frequenza dei reinterventi, non trascurabile. Si osserva infatti che il 18,4% dei pazienti è stato sottoposto a due interventi e il 5,1% ne ha subiti tre o più. Altro aspetto che differisce dai risultati della serie clinica è la frequenza con cui si è riusciti a rimuovere completamente la neoplasia nel primo intervento, che corrisponde al 40,4% dei casi. È dunque cospicuo il numero di resezioni subtotali (STR, subtotal resection), resezioni parziali (PR, partial resection) e biopsie effettuate, che sono state eseguite rispettivamente nel 21,5%, 23,5% e 11,8% dei pazienti.

Questa differenza può essere spiegata tramite svariate ragioni. Ad esempio, Hamilton e colleghi,¹ nel lavoro citato in precedenza, rilevano una correlazione tra possibilità di completa rimozione e localizzazione. Infatti, essi osservano un maggior tasso di asportazioni radicali nei tumori localizzati a livello cervicale,

rispetto a quelli toracici. In effetti, anche i risultati della revisione confermano questa correlazione, dato che la percentuale di GTR nelle neoplasie intramidollari cervicali è del 65,5% mentre in sede toracica corrisponde al 45,8%. Tale osservazione non è però sufficiente per spiegare la disparità tra serie clinica e revisione, poiché nella prima si sono ottenute solo GTR indipendentemente dalla localizzazione.

Bisogna quindi considerare la possibile influenza dell'istotipo, come riportano gli autori appena nominati, che giustificano un tasso di GTR maggiore a livello cervicale con una maggiore presenza di ependimomi in tal sede; questi rappresentano neoplasie più facilmente rimuovibili rispetto ad altri tipi come gli astrocitomi, nei quali non sempre si riesce ad ottenere un'asportazione radicale poiché non presentano un piano di clivaggio ben rilevabile. Anche Karikari e colleghi¹⁵⁴ hanno studiato l'impatto dell'istotipo sulla resecabilità del tumore. In un recente articolo su 102 pazienti, essi hanno ottenuto un'asportazione radicale nel 90,9% degli ependimomi in esame, nel 14,3% degli astrocitomi, nel 91,7% degli emangioblastomi e nell'85,7% di altre lesioni in esame.

Va considerato che gli astrocitomi rappresentano una quota importante degli istotipi nella revisione sistematica, insieme ai gangliogliomi, che hanno caratteristiche simili. Si confrontino dunque i pazienti dove la neoplasia è stata completamente rimossa durante la prima procedura con i casi classificati come resezione subtotale o parziale (tabella IV). Nel primo gruppo (56 pazienti), gli astrocitomi rappresentano il 33,9% delle lesioni, ma va notato che la maggioranza di essi sono astrocitomi pilocitici (21,4%), i quali sono tumori di grado I ben circoscritti e rimuovibili agevolmente, al contrario degli astrocitomi di grado più elevato. Altre neoplasie la cui asportazione non risulta particolarmente difficoltosa sono gli ependimomi (non anaplastici) e le lesioni vascolari quali angiomi o emangioblastomi, che costituiscono il 7,1% e il 21,4% in questo gruppo. Si ritrovano invece tre casi di ganglioglioma (5,4%) e due casi di lipoma, il quale rappresenta anch'esso un tipo di tumore ostico da rimuovere, essendo strettamente adeso al tessuto circostante. Nel secondo gruppo (61 pazienti), invece, istotipi non facilmente resecabili quali astrocitomi di grado superiore al primo e gangliogliomi sono più frequenti, rappresentando rispettivamente il 16,4% e il 18% dei tumori in questi pazienti. Lo stesso vale per i lipomi, presenti nell'11,5% dei casi. Parallelamente gli astrocitomi pilocitici sono più rari (14,8%) rispetto al primo

gruppo, così come gli ependimomi, di cui si osserva un solo caso, e le neoplasie di origine vascolare, che non vengono rilevate. Analogamente, le cisti intramidollari risultano più frequenti nei pazienti sottoposti a resezione parziale o subtotale (23% vs 14,3%), poiché, pur essendo l'asportazione radicale il gold standard di trattamento per queste lesioni, spesso si preferisce fermarsi per non ledere il tessuto sano circostante, in quanto anche una resezione più limitata porta a regressione dei sintomi, nonostante si osservi un tasso più alto di recidive.

Tabella IV. Tipo di resezione ottenuta in funzione dell'istotipo.

Istotipo	Gruppo GTR (n=56)	Gruppo STR/PR (n=61)
Astrocitoma grado I	12 (21,4%)	9 (14,8%)
Astrocitoma grado II/III/IV	7 (12,5%)	10 (16,4%)
Ganglioglioma	3 (5,4%)	11 (18%)
Lipoma	1 (1,8%)	7 (11,5%)
Ependimoma (non anaplastico)	4 (7,1%)	1 (1,6%)
Angioma/emangioblastoma	12 (21,4%)	0
Cisti	8 (14,3%)	14 (23%)

GTR = gross total resection; STR = subtotal resection; PR = partial resection.

Per quanto riguarda invece i 16 pazienti sottoposti a biopsia, si delineano due situazioni. Da un lato, la biopsia può essere sfruttata per una conferma diagnostica a cui segue successivamente un intervento di resezione. A tal fine è stata utilizzata nel 37,5% dei pazienti della revisione e in un caso della serie clinica. D'altro canto, la biopsia può rappresentare l'unica procedura effettuata. Questo avviene nel sospetto di tumore di alto grado, eventualmente disseminato, per confermare la diagnosi ed impostare la chemio/radioterapia. Nella revisione si incontrano 6 casi di neoplasie aggressive trattati secondo questo schema: un oligoastrocitoma di III grado, due glioblastomi, un tumore neuroectodermico primitivo, un germinoma e un tumore teratoide/rabdoide atipico. Da notare che anche 4 astrocitomi di basso grado sono stati gestiti in tale maniera, sebbene la letteratura sia concorde nello sconsigliare questo tipo di approccio per neoplasie di basso grado, dato che porta a peggiori risultati in termini di outcome. Infatti, 2 pazienti su 4 non sono andati incontro a miglioramento della funzione neurologica. Tre pazienti non sono stati inclusi in questi confronti poiché sottoposti a fenestrazione, procedura peculiare usata in alcuni casi per le lesioni cistiche.

Dunque, l'istotipo influenza la capacità di raggiungere una completa asportazione della neoplasia, e questo può spiegare la diversità tra serie clinica e revisione

sistematica. Questo vale sicuramente per gli ependimomi, resecabili senza particolari difficoltà e ben rappresentati nella serie clinica (2 pazienti su 5, 40%). Per quanto riguarda i casi di ganglioglioma, invece, nonostante un identico istotipo si evidenzia una differenza importante tra serie clinica e revisione, in quanto nei 2 pazienti trattati a Padova si è ottenuta una resezione radicale, mentre come visto in precedenza nei pazienti affetti da ganglioglioma della revisione era più probabile rimuovere la neoplasia in modo subtotale o parziale. Oltre alla differente abilità dei chirurghi coinvolti, si può addurre un'altra ragione per spiegare questi differenti risultati, ovverosia l'utilizzo del monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio.

Monitorare i potenziali evocati durante l'intervento è utile per osservare possibili danni alle vie spinali adiacenti al tumore. In particolare, si monitorano i potenziali somatosensitivi evocati (SEPs) per predire possibili parestesie e altri disturbi sensoriali postoperatori, e i potenziali motori evocati (MEPs) per scongiurare deterioramenti delle vie motori discendenti. Come risulta intuitivo, il monitoraggio della funzione motoria correla strettamente con la qualità della vita dopo l'operazione, in modo più affidabile del semplice monitoraggio dei potenziali somatosensitivi.^{97,111,112} L'impatto favorevole di questa tecnica sull'outcome è stato studiato ampiamente, mentre gli articoli che osservano la capacità del monitoraggio neurofisiologico di influenzare l'estensione della resezione non sono molti. In particolare, manca uno studio che si focalizzi su questo aspetto nelle neoplasie intramidollari pediatriche. Si è dunque deciso di analizzare i pazienti della serie clinica e della presente revisione sistematica, suddividendoli in due gruppi sulla base dell'utilizzo del monitoraggio neurofisiologico. In questi gruppi sono poi stati registrati i risultati in termini di resezione (totale, subtotale, parziale) e di outcome (esposto successivamente).

Tutti i pazienti della serie clinica, durante la procedura, sono stati sottoposti a monitoraggio dei potenziali evocati somatosensitivi (SEPs) e motori (MEPs), nonché a registrazione dell'onda D. Riguardo alla revisione sistematica invece, per 88 pazienti (64,7%) non è stato riportato l'uso di alcuna tecnica di monitoraggio. Nei rimanenti 48 (35,3%) si fa esplicito riferimento al monitoraggio intraoperatorio. Nel dettaglio, in 25 pazienti (18,4%) sono stati monitorati sia SEPs che MEPs; in 10 di essi è stata rilevata anche l'onda D. Raramente sono stati registrati solo i potenziali sensitivi o solo quelli motori, rispettivamente in 3 (2,2%) e in 2 pazienti (1,5%). In un paziente sono stati osservati i SEPs e contestualmente è stato eseguito

un monitoraggio urodinamico. Per 17 casi (12,5%) è stato possibile prendere nota dell'utilizzo di questa tecnica, ma non è stato possibile risalire precisamente al tipo di potenziali monitorati.

Considerando il tipo di resezione ottenuta, nel gruppo di pazienti non sottoposti a monitoraggio si è riusciti ad ottenere un'asportazione radicale nel 43,2% dei casi, equivalente alla percentuale di pazienti dove il massimo risultato è stata una resezione subtotale o parziale. Inoltre, in 10 casi (11,4%) l'unica procedura eseguita è stata una biopsia e in 2 pazienti con lesioni cistiche si è preferito praticare una fenestrazione. Nei pazienti sottoposti a monitoraggio intraoperatorio, invece, la neoplasia è stata radicalmente asportata nel 58,3% dei casi, mentre i pazienti in cui essa è stata resecata in modo subtotale o parziale sono pari al 41,7%. Nessuno in questo gruppo è stato sottoposto a biopsia.

Dunque, dai risultati della revisione sistematica, l'utilizzo del monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio sembrerebbe favorire l'asportazione radicale della neoplasia. Questo potrebbe spiegare perché nei pazienti della serie clinica affetti da ganglioglioma, in cui i potenziali evocati sono sempre stati monitorati, si è riusciti ad ottenere una completa resezione in ogni caso. Nella revisione, invece, il monitoraggio è stato applicato solo in alcuni casi e spesso l'asportazione è risultata subtotale o parziale. Nello specifico, tra i pazienti con ganglioglioma 9 sono stati sottoposti a monitoraggio e 6 no. Nei primi la percentuale di asportazioni radicali è del 33%, mentre nei secondi il tumore veniva rimosso solo in parte, mai completamente.

Questo ruolo del monitoraggio neurofisiologico può sembrare controintuitivo: si potrebbe pensare che il chirurgo diventi troppo "timido" nel procedere ad asportare radicalmente la neoplasia per paura di un calo nei potenziali evocati. In realtà, da uno studio di Sala e colleghi¹⁵⁵ emerge che l'applicazione del monitoraggio non risulta in una minore percentuale di neoplasie intramidollari interamente rimosse rispetto al suo inutilizzo, a patto di usare come segnali di stop alla resezione la perdita dei potenziali evocati motori o una riduzione dell'onda D del 50% (parametro correlato ai MEPs, come spiegato nell'introduzione). Sulla stessa linea, un lavoro di Ille e colleghi¹⁵⁶ rileva un tasso particolarmente elevato di GTR (90,4%) in 83 pazienti con una lesione intramidollare sottoposti a monitoraggio intraoperatorio.

Il monitoraggio neurofisiologico potrebbe anzi essere d'aiuto, e non rappresentare un impedimento, ai fini dell'asportazione. Come osservato da Kothbauer,¹¹⁴ il chirurgo potrebbe essere addirittura incoraggiato a procedere alla rimozione in zone anatomicamente difficoltose, se osserva una stabilità dei potenziali evocati motori. In aggiunta, un recente studio di Milicevic e colleghi,¹⁵⁷ su 39 casi di ependimoma intramidollare, riporta una percentuale di asportazioni radicali del 94% nel gruppo di pazienti dove sono stati monitorati i potenziali evocati, superiore al 85,7% osservato nel gruppo in cui non sono stati registrati. Queste osservazioni riguardano soprattutto pazienti adulti, andranno quindi confermate nell'età pediatrica con ulteriori studi. Per quanto riguarda l'impatto del monitoraggio sull'outcome neurologico, esso verrà trattato in paragrafi successivi.

Per completare questa sezione sul trattamento delle neoplasie intramidollari pediatriche, bisogna considerare il possibile ruolo della chemio e della radioterapia. Come già osservato, esse hanno applicazioni limitate in questo ambito, poiché tali tumori sono per la maggior parte di basso grado e la resezione chirurgica è sufficiente a garantire un buon outcome. Ciò risulta valido soprattutto al giorno d'oggi, dove si preferisce una chirurgia aggressiva piuttosto che lasciare in sede parte del tumore e sfruttare la terapia adiuvante.

Fatta questa premessa, appare ragionevole la scelta di non sottoporre nessun paziente della serie clinica a tali trattamenti, essendo tutti e 5 i casi affetti da neoplasie di basso grado completamente asportate. Invece, in 56 pazienti (41,2%) della revisione è stata eseguita chemio e/o radioterapia. In particolare, il 16,9% è stato sottoposto alla terapia combinata, il 16,2% ha completato almeno un ciclo di chemioterapia e il 12,5% ha effettuato esclusivamente radioterapia. Va inoltre considerato che in 37 pazienti (27,2%) tali terapie sono state utilizzate con significato adiuvante, in 8 (9,6%) sono state considerate a seguito di una recidiva e in 6 (4,4%) sono state sfruttate per entrambi i motivi.

Si nota quindi un'importante disparità tra serie e revisione, spiegabile in modi diversi. In primis, non va dimenticata la consistente quota di neoplasie di alto grado che spesso necessitano queste terapie, come adiuvanti o per recidive. Infatti, sui 56 pazienti sottoposti a chemio/radioterapia, 19 (33,9%) avevano sviluppato un tumore di III-IV grado. In 5 casi, invece, la neoplasia appariva inizialmente di basso grado ma successivamente andava incontro a trasformazione maligna, rendendo necessaria la terapia sistemica. Allo stesso modo, l'uso di questi trattamenti era

giustificato in 3 pazienti con neoplasie di basso grado, ma con alcune caratteristiche istologiche o genetiche aggressive, in 3 pazienti dove tumori di I o II grado si presentavano con disseminazione leptomeningea, e in un paziente presentante un astrocitoma “holocord”, dove non era possibile un’asportazione completa.

Per quanto riguarda i rimanenti casi, 8 erano descritti in articoli risalenti al 2005 o ad anni precedenti, quando ancora le terapie sistemiche venivano ancora largamente utilizzate anche per le neoplasie di basso grado. Dunque, i 17 restanti pazienti, riportati in recenti pubblicazioni come affetti da tumori di I e II grado senza particolari attributi di aggressività, per i quali è stato scelto di sfruttare la chemio/radioterapia, costituiscono il 12,5% dei pazienti oggetto della revisione. La letteratura riporta una percentuale media più elevata, ma ciò è dovuto al fatto che gli studi più consistenti osservano i pazienti diagnosticati in archi temporali molto ampi, il cui inizio si trova negli anni 70-80. Ad esempio, Luksik e colleghi³ riportano una percentuale di casi sottoposti a radioterapia del 28,4% in una coorte di 348 pazienti trattati tra il 1983 e il 2013. Similmente, Ahmed e colleghi,¹⁵ su 55 pazienti trattati tra il 1975 e il 2010, osservano l’uso della chemioterapia e della radioterapia rispettivamente in 16 (29%) e 28 casi (51%). Va inoltre notato che l’età pediatrica intesa in questi studi corrisponde a 21 anni o meno, diversamente dalla review qui esposta che prende in esame pazienti di 18 anni o meno. Dunque, se venisse considerata questa popolazione probabilmente le percentuali sarebbero minori, poiché nei bambini più piccoli si cerca di evitare danni iatrogeni al midollo legati alla radioterapia. Alcuni autori, in realtà, riportano un utilizzo esteso di chemio/radioterapia anche in queste fasce di età, per compensare una minore capacità di asportare radicalmente la neoplasia. L’esperienza di Kutluk e colleghi¹⁴⁴ lo dimostra: su 36 pazienti trattati tra il 1971 e il 2009 ad Ankara, 26 (72%) e 15 (42%) sono stati sottoposti a radioterapia e chemioterapia rispettivamente, ma la percentuale di resezioni radicali ottenute risulta del 33%.

Conclusa la parte sulla terapia di queste neoplasie, non resta che osservarne la prognosi, in termini di miglioramento della funzionalità neurologica, di sopravvivenza (complessiva e libera da malattia) e della possibilità di sviluppo di deformità spinali postoperatorie. Per quanto riguarda il primo punto, solitamente sia i pazienti della serie clinica che della revisione sono andati incontro ad un miglioramento, come dimostra anche la variazione del KS scoring system sia nella serie clinica che nella review ($1 \pm 5,1$ e $2,7 \pm 4,5$). In particolare, nella serie clinica un

paziente (20%) è completamente migliorato, due casi (40%) sono migliorati parzialmente e due pazienti (40%) sono peggiorati. Nella revisione sistematica, invece, si osserva una completa regressione dei sintomi nel 33,8% dei pazienti, un parziale miglioramento nel 43,4%, un'assenza di beneficio nel 16,2% e un peggioramento nel 6,6%. I risultati quindi non appaiono dissimili, a parte la quota di pazienti dove si sviluppa un deterioramento della funzione neurologica. Va sottolineato però che i casi con peggioramento della serie clinica erano affetti da neurofibromatosi di tipo 2 (NF2) e non hanno sviluppato recidive della neoplasia intramidollare escissa, dunque probabilmente il declino della funzione neurologica era legato alle altre lesioni (intradurali extramidollari o intracraniche) che presentavano.

Esistono diversi fattori che influenzano l'outcome funzionale, il più importante dei quali è costituito dalla funzionalità neurologica preoperatoria. Il principale studio a riguardo in età pediatrica è il lavoro precedentemente nominato di Ahmed e colleghi¹⁵ su 55 pazienti. Esso evidenzia il fatto che i pazienti che si presentavano con un grado I-II sulla scala di McCormick (neurologicamente intatti o deficit lievi) più frequentemente mostravano un miglioramento funzionale al follow-up rispetto ai pazienti con gradi II-IV (deficit moderato-severi). In realtà lo scarto tra i due gruppi non è ampio, dato che la probabilità di miglioramento nel primo era del 55-63% mentre nel secondo del 50%. Anche Sandalcioglu e colleghi¹⁵⁸ confermano questo andamento in uno studio su 78 pazienti di varie età. Effettivamente, anche nella serie clinica si osserva che, sui tre pazienti andati incontro a miglioramento neurologico, due presentavano sintomi lievi alla diagnosi (cefalea associata a vomito e distonia della mano destra). Per quanto riguarda la revisione sistematica, i pazienti migliorati presentavano deficit neurologici lievi alla diagnosi nel 54,7% dei casi e deficit moderato-severi nel 45,3%. Dunque, lo status preoperatorio correla con la possibilità di recupero funzionale, anche se pure i pazienti con deterioramento importante possono migliorare. Infatti, oltre all'entità dei deficit neurologici, bisognerebbe considerare da quanto tempo essi sono insorti, poiché disturbi persistenti per lunghi periodi tendono a non migliorare, come osservato da Houten e Cooper.¹¹ Non esiste però un consensus su questo aspetto: Sahu e colleghi,¹⁵⁹ ad esempio, in una serie di 31 pazienti non hanno registrato una differenza significativa sulla durata dei sintomi prima dell'intervento tra i casi con buon outcome neurologico e i casi peggiorati nel periodo postoperatorio.

Un secondo fattore che invece viene riconosciuto rilevante nel dettare il ripristino della funzionalità neurologica è costituito dall'istotipo tumorale. Uno studio considerevole sull'argomento è il lavoro di Karikari e colleghi¹⁵⁴ su 102 pazienti di varie età. In esso, si osserva che i pazienti affetti da astrocitoma raramente miglioravano a seguito della resezione e spesso andavano incontro a peggioramento, a differenza dei pazienti la cui neoplasia era un ependimoma o un tumore di altra istologia. Infatti, quest'ultimi frequentemente rimanevano stabili o miglioravano dal punto di vista neurologico. Simili risultati vengono confermati da Garcés-Ambrossi e colleghi¹⁶⁰ in una serie di 101 pazienti. Gli autori, infatti, riconoscono una correlazione tra l'identificazione di un chiaro piano di dissezione intraoperatorio e l'outcome neurologico, e al tempo stesso riportano che negli istotipi non infiltrativi quali astrocitoma pilocitico, ependimoma ed emangioblastoma è comune riconoscere tale piano di demarcazione del tumore, a differenza degli astrocitomi infiltrativi (72% vs 37%). Va notato che questi due consistenti studi prendono in considerazione pazienti di tutte le età, senza analizzare nello specifico i casi pediatrici, dove gli ependimomi sono più rari di astrocitomi e altri istotipi. Si esaminano dunque la serie clinica e la revisione sistematica sotto questo aspetto.

Per quanto riguarda la prima, si osserva un quadro opposto a quanto appena descritto, poiché i due pazienti presentanti un ependimoma sono andati incontro a un peggioramento della funzione neurologica, a differenza dei casi affetti da ganglioglioma e neoplasia glioneuronale di basso grado, i quali hanno invece manifestato una regressione parziale o completa dei sintomi a seguito dell'asportazione. Questi risultati sono spiegati dal fatto che i due pazienti con ependimoma erano affetti da NF2, quindi il peggioramento descritto era ascrivibile alle altre lesioni che presentavano. A causa di questa particolarità, la serie clinica non risulta confrontabile con i dati della letteratura soprariportati. Per quanto riguarda la revisione, invece, i risultati sembrano confermare quanto descritto in letteratura, ma con tassi di miglioramento più elevati nei bambini. Non esistono attualmente analisi comparative in gruppi di età differenti su queste neoplasie, se non uno studio di Wang e colleghi¹² su 48 pazienti. Questo rileva che i pazienti di età inferiore ai 40 anni tendevano a migliorare, a differenza dei pazienti più anziani, in linea con quanto osservato in questa revisione.

Questo andamento dell'outcome neurologico vale in generale per le neoplasie intramidollari pediatriche analizzate, anche se sussistono differenze in ragione dell'istotipo, similmente a ciò che è stato rilevato nei pazienti adulti. Nello specifico, anche nella revisione qui riportata si registra un comportamento peggiore degli astrocitomi, che migliorano nel 65,9% dei casi. Va notato che questa percentuale rimane simile anche separando gli astrocitomi pilocitici da quelli di II grado o superiore (66,7% vs 65%). Per gli altri istotipi la possibilità di miglioramento è decisamente superiore, come si evince dalla tabella V.

Tabella V. Correlazione tra outcome neurologico ed istologia neoplastica.

Istotipo	Pazienti per istotipo	Pazienti migliorati	Pazienti non migliorati/peggiorati
Astrocitoma grado I	24	16 (66,7%)	8 (33,3%)
Astrocitoma grado II/III/IV	20	13 (65%)	7 (35%)
Ependimoma	6	6 (100%)	0
Ganglioglioma	15	12 (80%)	3 (20%)
Angioma/emangioblastoma	13	12 (92,3%)	1 (7,7%)
Lipoma	9	7 (77,8%)	2 (22,2%)
Cisti	25	22 (88%)	3 (12%)

Il ripristino della funzione neurologica dipende anche dall'estensione del tumore, come già discusso parlando dello studio di Ebner e colleghi.¹⁴⁸ Infine, un altro elemento che influenza notevolmente l'outcome neurologico è l'utilizzo del monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio. Lo studio di Sala e colleghi¹⁵⁵ citato in precedenza lo dimostra, visto che al follow-up i pazienti sottoposti a monitoraggio intraoperatorio (SEPs, MEPs, D-wave) presentavano un miglioramento medio sulla scala di McCormick superiore ai pazienti di una coorte storica in cui non era stato applicato il monitoraggio (+0,28 vs -0,16). Questo consistente lavoro non è poi stato suffragato da altri articoli. L'unico altro studio che riporti l'outcome neurologico in riferimento al possibile utilizzo del monitoraggio proviene dal gruppo sudcoreano di Choi.¹⁶¹ Gli autori in questo caso non hanno evidenziato una differenza di outcome neurologico tra 50 pazienti sottoposti a monitoraggio intraoperatorio (SEPs e MEPs) e 26 casi in cui non si è usato. Inoltre, mancano informazioni specifiche in età pediatrica.

Ai fini di esplorare l'apporto di questa tecnica alla prognosi neurologica, la serie clinica risulta poco utile. Nei 5 pazienti trattati a Padova, infatti, è stata sempre utilizzata come aiuto al chirurgo, quindi non esistono casi non sottoposti a monitoraggio confrontabili. Situazione diversa si osserva invece nella revisione

sistematica, dato che vengono inclusi pazienti gestiti in centri e in momenti temporali differenti e dunque non sempre sottoposti a monitoraggio neurofisiologico. Da questa risulta che tra gli 88 pazienti descritti in articoli che non fanno riferimento all'uso del monitoraggio intraoperatorio, 82 (93,2%) sono migliorati o rimasti stabili dal punto di vista neurologico e 6 (6,8%) sono peggiorati. Considerando i 48 pazienti sottoposti a monitoraggio, invece, 45 (93,8%) presentano un miglioramento o una stabilizzazione della funzione neurologica, mentre 3 (6,3%) vanno incontro a peggioramento. Non si osserva quindi una significativa disparità tra gli outcome dei due gruppi. Va però sottolineato che tra i pazienti del primo gruppo solo in 3 casi era esplicitato il non utilizzo dei potenziali evocati, perciò il monitoraggio potrebbe essere stato utilizzato e dato implicitamente per scontato, alterando il confronto. Dunque, neanche la revisione qui presentata riesce a chiarire il valore del monitoraggio neurofisiologico in termini di modifica dell'outcome neurologico in pazienti pediatriche affette da una neoplasia intramidollare. Saranno quindi necessari altri studi che includano un follow-up dei pazienti adeguato.

Si passa ora ad analizzare l'outcome oncologico di queste neoplasie, descrivendone la mortalità e il tasso di recidive. Per quanto concerne la serie clinica, nessun paziente è andato incontro ad exitus o a recidiva di malattia. Nella revisione, 15 pazienti (11%) sono deceduti, mentre 39 (28,7%) hanno sviluppato una recidiva. Di quest'ultimi, 9 (6,6%) presentavano anche metastasi, encefaliche o intramidollari.

Innanzitutto, va considerato l'istotipo e il grado di queste neoplasie. Nei pazienti deceduti, la maggioranza presentava un glioma di alto grado (6 pazienti, 40%) o un astrocitoma di basso grado successivamente progredito a glioblastoma (4 pazienti, 26,7%). La prognosi di questi tumori è nota per essere pessima: Ononiwu e colleghi¹⁶² riportano in una serie di 8 pazienti pediatriche affette da glioblastoma spinale una sopravvivenza media di 15 mesi. Lo stesso vale per gli astrocitomi di II grado che vanno incontro a trasformazione maligna. Tale evento risulta eccezionalmente raro nel bambino, a differenza di quanto accade nell'adulto, come evidenziano Winograd e colleghi.¹⁶³ In altri 3 pazienti della revisione (20%) erano stati ritrovati tumori molto rari a livello intramidollare ma estremamente aggressivi. In particolare, questi erano un tumore neuroectodermico primitivo, un tumore del sacco vitellino e un tumore teratoide/rabdoide atipico. I restanti 2 pazienti deceduti

erano un caso di ganglioglioma trasformatosi in un secondo tempo nella sua variante anaplastica e un caso di astrocitoma di II grado andato incontro ad exitus improvviso, non spiegato.

Considerando i pazienti che avevano sviluppato una recidiva (sia deceduti sia vivi), il 41% presentava un astrocitoma di basso grado. Altri istotipi frequenti erano i gliomi di alto grado e le lesioni cistiche (15,4% ciascuno).

In letteratura i dati sono simili a quanto riportato nella revisione. Goh e colleghi,¹⁶⁴ per esempio, in una serie di 44 pazienti descrivono recidive nel 18% dei pazienti, in questo caso dovute in gran parte a neoplasie di alto grado.

Oltre all'istologia del tumore, in letteratura vengono riportati altri fattori che possono influenzare la sopravvivenza nei pazienti affetti da neoplasie intramidollari. Tra questi, va citata l'estensione della resezione, il cui impatto su sopravvivenza complessiva e libera da malattia è ancora molto discusso. Esso infatti pare dipendere dalla stessa istologia neoplastica: negli ependimomi un'asportazione radicale riduce il rischio di recidiva, a differenza degli astrocitomi. Diversi autori corroborano questa osservazione. Per quanto riguarda gli ependimomi, Benesch e colleghi¹⁶⁵ in una serie di 29 pazienti pediatriche descrivono una sopravvivenza libera da malattia a 5 anni dell'84,4% nei casi in cui era stata ottenuta una rimozione radicale, contro il 57,1% dei pazienti sottoposti a resezione subtotale o parziale. Sulla stessa linea, Khalid e colleghi¹⁶⁶ in una review su 2126 pazienti pediatriche riportano una migliore sopravvivenza complessiva a 3, 5 e 10 anni per i casi dove la neoplasia era stata completamente resecata. Risultati differenti vengono invece esposti per gli astrocitomi. La revisione di Azad e colleghi¹⁶ su 578 casi pediatriche di astrocitomi intramidollari indica una migliore sopravvivenza complessiva a 5 anni per i pazienti sottoposti a GTR rispetto ai casi in cui era stata eseguita una STR (90-100% vs 50-100%). Il medesimo effetto non si registra sulla sopravvivenza libera da malattia. Anche Guss e colleghi,¹⁶⁷ in una serie di 29 astrocitomi (di cui 5 di alto grado) in pazienti pediatriche, non hanno trovato una correlazione tra estensione dell'asportazione e PFS (progression-free survival). Altri autori, invece, invocano un approccio aggressivo anche negli astrocitomi per diminuire le recidive. Tra questi si trovano Yang e colleghi,¹⁶⁸ che tramite questo metodo riportano 2 recidive su 56 casi di astrocitomi di basso grado.

Riguardo agli altri istotipi, lo studio già menzionato di Garcés-Ambrossi e colleghi¹⁶⁰ delinea un minor tasso di recidive dopo completa asportazione anche nei

casi di emangioblastoma. Lo stesso principio vale per le cisti intramidollari, ben rappresentate nella revisione: Guo e Xing,¹⁶⁹ in una review su 5 casi di cisti dermoidi, descrivono un alto tasso di ricorrenza se la parete della cisti non viene completamente rimossa. Diverso il caso dei gangliogliomi e dei lipomi. Per quanto riguarda i primi, Jallo e colleghi¹⁷⁰ descrivono 17 recidive in una serie di 56 pazienti. In 13 (76,5%) tra questi era stata ottenuta una resezione radicale, che quindi non sembra avere un effetto protettivo in questo caso. Nei lipomi, invece, risulta difficile asportare completamente la neoplasia, comunque, un debulking più esteso potrebbe ridurre il rischio di ricorrenze. Infatti, in una review di Fleming e colleghi²³ su 5 pazienti (tra le più consistenti), la recidiva del lipoma si osservava nei pazienti dove la resezione era stata meno estesa.

Dunque, la correlazione tra estensione della resezione e sopravvivenza non sempre risulta chiara, soprattutto nel caso degli astrocitomi. Dalla serie clinica si evince che ottenere un'asportazione radicale significa garantire una buona sopravvivenza senza recidive, in quanto nessun paziente è andato incontro ad exitus o recidive, indipendentemente dall'istologia neoplastica. Anche dalla revisione emerge un vantaggio dell'asportazione radicale. Questo risulta evidente proprio a riguardo degli astrocitomi di basso grado. Infatti, su 15 pazienti in cui si era ottenuta una resezione completa, 5 (33,3%) hanno sviluppato una recidiva, mentre nei 20 pazienti dove erano state eseguite resezioni subtotali o parziali o biopsie il tasso di recidiva era del 55% (11 su 20). In entrambi i gruppi sono deceduti 2 pazienti, ma va notato che in un caso di neoplasia rimossa radicalmente l'exitus non è stato spiegato. Il ruolo della resezione completa non è evidente invece nel caso dei gliomi di alto grado, in quanto i 3 pazienti sottoposti a GTR hanno tutti presentato una recidiva e a causa di questa sono deceduti, mentre nei 6 pazienti dove la resezione non è stata radicale si è assistito a 3 recidive e 3 exitus (50%).

Anche negli ependimomi osservati non si sono rilevati risultati a favore dell'asportazione totale rispetto ad altre procedure, ma va sottolineato che solo un paziente su 6 era stato sottoposto a resezione subtotale, quindi appare difficile il confronto. Neoplasie più rappresentate in questa revisione sono invece le cisti e i gangliogliomi. Tra le prime, si osserva che nei 13 pazienti dove la cisti era stata escissa in maniera totale o subtotale non si riscontra nessuna recidiva, mentre tra i 12 casi dove si era preferita una resezione parziale o fenestrazione, 6 erano andati incontro a recidiva.

Per quanto riguarda i gangliogliomi, in 3 pazienti si è raggiunta l'asportazione radicale e non sono occorse recidive. Da notare che 2 pazienti su 3 erano affetti da una variante anaplastica di ganglioglioma (grado III). Al contrario, tra i 12 pazienti dove non era stata ottenuta una resezione completa si sono sviluppate 4 recidive (33,3%). I dati in questo caso contraddicono la letteratura, suggerendo un vantaggio dell'asportazione radicale pure per i gangliogliomi.

Come già osservato, nei lipomi appare difficile resecare in toto la lesione, infatti tra i 9 casi presenti nella revisione, solo in un paziente questo è stato possibile. Ciononostante, non si è assistito alla comparsa di recidive nemmeno nei restanti casi, dove il debulking era stato parziale o subtotale. Al contrario, nelle lesioni vascolari (emangioblastomi, angiomi) si riesce ad asportare completamente la neoplasia abbastanza agevolmente. In effetti, così è accaduto in tutti e 13 i casi descritti nella revisione, e in nessuno di essi si è sviluppata una recidiva.

Un ulteriore terzo fattore che potrebbe influire sulla sopravvivenza libera da malattia è rappresentato dall'utilizzo della terapia adiuvante, molto discusso. In uno studio di Abdel-Wahab e colleghi¹⁷¹ su 242 pazienti provenienti da 6 centri diversi, non sono stati osservati significativi vantaggi della radioterapia postoperatoria sullo sviluppo di recidive. Va sottolineato però che in tal serie non erano stati distinti i pazienti nei quali si era ottenuta una resezione radicale da quelli dove la rimozione era stata subtotale. Ahmed e colleghi,¹⁷² invece, analizzando un gruppo di 37 pazienti descrivono una migliore sopravvivenza libera da malattia a 5 anni nei casi di resezione subtotale sottoposti a terapia adiuvante (chemio/radioterapia) rispetto ai casi in cui non era stata eseguita (55% vs 36%).

I risultati della revisione qui presentata non dimostrano un ruolo protettivo della terapia adiuvante in riferimento allo sviluppo di recidive e alla sopravvivenza cumulativa. Si consideri il gruppo di 80 pazienti sottoposti ad asportazione subtotale, parziale o biopsia. 27 tra essi hanno ricevuto un trattamento adiuvante (radioterapia, chemioterapia o entrambe): 14 (51,9%) sono andati incontro a recidiva e 5 (18,5%) sono deceduti. Al contrario, nei rimanenti 53 pazienti è stato seguito solo l'intervento chirurgico: 16 (30,2%) hanno sviluppato una recidiva e in 3 (5,7%) si è verificato l'exitus.

Nel bambino dunque le terapie adiuvanti sembrano non essere di particolare utilità, se non nocive, tenendo conto dei possibili danni iatrogeni al midollo spinale legati alla radioterapia.

Infine, per descrivere globalmente l'outcome delle neoplasie intramidollari pediatriche, va discussa la potenziale comparsa di deformità vertebrali successivamente all'intervento e il suo stretto legame con le varie tecniche chirurgiche di rimozione delle lamine vertebrali. Infatti, uno dei principali fattori di rischio per lo sviluppo di deformità è rappresentato dall'utilizzo della laminectomia, in cui le lamine rimosse non vengono reinserite a fine procedura, rispetto alla laminotomia, che conferisce maggiore stabilità grazie alla riapposizione e al fissaggio con viti o placche delle lamine. Un importante studio di McGirt e colleghi¹³⁵ su 164 pazienti pediatriche sottoposti a resezione di una neoplasia intramidollare lo dimostra. Nei primi 144 era stata eseguita una laminectomia mentre nei successivi 20 si è preferita una laminotomia. A distanza di 3 anni e mezzo dall'intervento, un solo paziente (5%) tra quelli sottoposti a laminotomia aveva sviluppato una deformità spinale tale da richiedere una stabilizzazione chirurgica, mentre nel gruppo di pazienti sottoposti a laminectomia alterazioni di questo calibro si osservavano in 43 casi (30%). Nel dettaglio, la deformità del paziente nel quale era stata utilizzata la laminotomia era una scoliosi, mentre tra quelli dove si era preferita la laminectomia si registravano 15 cifosi, 14 scoliosi e 14 cifoscoliosi.

La serie clinica e la revisione supportano anch'esse la laminotomia nella prevenzione delle deformità spinali postoperatorie. Per quanto riguarda i pazienti padovani, 4 pazienti sono stati sottoposti a laminotomia e nessuno ha sviluppato alterazioni a carico della colonna vertebrale. In una paziente è stata eseguita una laminectomia in C1 e una laminotomia in C2-C3; in questo caso si è sviluppata un'anterolistesi di C2 su C3, non sintomatica e senza necessità di stabilizzazione. La revisione invece descrive un certo equilibrio nella scelta tra laminectomia e laminotomia, utilizzate rispettivamente in 55 e 50 pazienti. Nei primi si è assistito allo sviluppo di deformità vertebrali o al peggioramento di alterazioni preesistenti in 9 casi (4 cifosi, 3 scoliosi, una cifoscoliosi, una iperlordosi), mentre nei secondi ciò è accaduto in 6 casi (3 cifosi, 2 scoliosi, una cifoscoliosi). Dunque, si osserva un'incidenza di deformità lievemente superiore nel caso dei pazienti sottoposti a laminectomia rispetto ai pazienti sottoposti a laminotomia (16,4% vs 12%). Questo scarto nella realtà è probabilmente ben più ampio, considerando che nella revisione non erano disponibili informazioni sulla tecnica usata per 27 pazienti e che spesso gli studi in esame non riportavano un adeguato follow-up dei pazienti.

Yao e colleghi⁸⁰ in una serie di 161 pazienti mettono in risalto altri fattori di rischio per lo sviluppo di deformità spinali che richiedano artrodesi vertebrali. Tali fattori sono un'età inferiore ai 13 anni, la presenza di una deformità preoperatoria, il coinvolgimento del tratto toracolombare, la presenza di siringomielia associata al tumore e l'essersi sottoposto a più interventi di resezione.

La serie clinica non è funzionale ad un confronto su questi elementi, dato che nessun paziente ha sviluppato deformità evidenti. Dalla revisione qui presentata, invece, emergono risultati che corroborano le osservazioni di Yao e colleghi, fatta eccezione per l'età dei pazienti (tabella VI).

Tabella VI. Possibili fattori di rischio associati allo sviluppo di deformità vertebrale postoperatoria.

Fattore di rischio (FR)	Prevalenza di deformità vertebrale postoperatoria	
	FR presente	FR assente
Deformità preoperatoria	6/21 (28,6%)	11/115 (9,6%)
Tratto toraco-lombare coinvolto	5/24 (20,8%)	12/112 (10,7%)
Due o più resezioni	6/28 (21,4%)	11/108 (10,2%)
Siringomielia associata al tumore	6/22 (27,3%)	11/114 (9,6%)

L'incidenza di deformità, contrariamente a quanto ci si aspettava, sembra infatti lievemente superiore al di sopra dei 13 anni (16% vs 10,8%). Per i restanti fattori, invece, si conferma un significativo aumento di sviluppo o peggioramento di deformità vertebrali.

6 CONCLUSIONI

Le neoplasie intramidollari spinali in età pediatrica rappresentano rare lesioni il cui trattamento sta evolvendo in modo sempre più raffinato al fine di asportare completamente la lesione, garantendo al contempo un buon outcome in termini di funzionalità neurologica e stabilità spinale. Questo è oggi possibile grazie ad una migliore comprensione dell'eterogeneo comportamento biologico dei diversi istotipi riscontrabili e all'enorme avanzamento delle tecnologie utilizzate, in particolare nell'ambito del monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio.

L'esperienza della Neurochirurgia Pediatrica di Padova si inserisce in questo periodo di continuo miglioramento del management di queste neoplasie, come testimoniano gli ottimi risultati nella prognosi dei pazienti trattati. Tali risultati sono stati confrontati con lo scenario della letteratura degli ultimi 30 anni attraverso una completa revisione sistematica che includesse tutte le possibili sfaccettature di questi tumori. Queste infatti sono state descritte in varie review, ma non erano mai state organizzate in modo organico in un unico lavoro che comprendesse aspetti epidemiologici ed istopatologici, descrizioni dettagliate della sfumata presentazione clinica e delle variegate caratteristiche di imaging, una panoramica sulle opzioni di trattamento chirurgico e sistemico e infine un resoconto completo sulla prognosi di queste neoplasie, in riferimento alla sopravvivenza complessiva e libera da malattia, alla funzione neurologica e al possibile sviluppo di deformità spinali.

7 MATERIALI AGGIUNTIVI

Lavoro	N° pz	Sesso, età	Presentazione	KS preop	Istotipo e genetica	Sede	Trattamento	Lamine	RT o ChT	KS postop	Outcome				
											NS postop	Deformità	Recidiva	IONM	
Armas Melian et al. 2021 [21]	1	M 13	Dolore cervicale e dorsale Paraparesi AAll	21	GG grado I, trasl BRAF	C1-L1	BX, PR	LE T6-L3	aChT	16	S	No	Si	Si (n.sp.)	
Ichinose et al. 2020 [40]	1	M 4	Tetraparesi Disfunzione V-R	9	Cisti aracnoide	C3-C4	PR; GTR (r1)	LE C3-C4	No	25	MC	No	Si	No	
Noh et al. 2018 [173]	9	M 11	Dolore cervicale Alterazione dell'equilibrio	23	AC grado I	C2-C4	GTR	LO C2-C4	aChT	24	M	No	No	Si (SSEP,MEP,D-wave)	
		M 17	Tetraparesi Incontinenza urinaria	18	EP grado II	C1-T5	GTR	LO C1-T5	aRT	20	M	No	No	Si (SSEP,MEP,D-wave)	
		M 12	Paraparesi AASS	23	Glioma grado II	C1-C7	GTR	LO C1-C7	aChT	24	M	No	No	Si (SSEP,MEP,D-wave)	
		F 3	Torcicollo	23	AC grado II	C6-T4	GTR	LO C6-T4	aChT	24	M	No	No	Si (SSEP,MEP,D-wave)	
		F 12	Deficit AASS	22	AC grado III	C3-C6	GTR	LO C3-C6	aChT/RT	24	M	No	Si (exitus)	Si (SSEP,MEP,D-wave)	
		M 5	Marcia instabile	22	GG grado I	C5-T8	GTR	LO C5-T8	aChT	24	M	No	No	Si (SSEP,MEP,D-wave)	
		M 3	Dolore cervicale	23	AC grado I	C1-C2	GTR	LO C1-C2	aChT	24	M	No	No	Si (SSEP,MEP,D-wave)	
		M 7	Scoliosi	25	AC grado I	T8-T11	GTR	LO T8-T11	No	25	S	No	No	Si (SSEP,MEP,D-wave)	
		F 13	Disfunzione V-R Cadute frequenti	17	AC grado II	T6-T10	GTR	LO T6-T10	aRT	22	M	No	No	No (exitus inaspettato)	Si (SSEP,MEP,D-wave)
Wang et al. 2018 [174]	1	M 9	Paraparesi AAll Ipoestesia sotto T10 Scoliosi	22	Schwannoma	T8	GTR	LO T7-T8	No	25	MC	Si	No	Si (SSEP,MEP,D-wave)	
Landi et al. 2018 [175]	1	F 8	Paraparesi AAll Cadute frequenti Ipoestesia sotto T10	20	Schwannoma	T10-T11	GTR	LO T10-T11	No	25	MC	No	No	Si (SSEP,MEP)	
Schneider et al. 2012 [33]	1	M 18 mesi	Cadute frequenti Difficoltà nel cammino Paraparesi arti inferiori	21	GG grado III	T6-T12	GTR	LO T6-T12	aChT/RT	25	MC	Si	No	Si (MEP)	
Deora et al. 2019 [53]	3	F 5	Torcicollo Empiparesi lato sn	22	GG grado I	C4-C7	STR	LE C1-C2/LO C3-T1	No	24	M	No	No	No	
		M 8	Marcia instabile Raucedine Papilledema Sbavare	23	GG grado I, mut BRAF V600E	Bulbo-C2	STR	LO C2-C3	No	24	M	No	No	Si (SSEP,MEP)	
		M 15	Dolore dorsale Paresi Al dx	22	GG grado I	T10-L1	STR	LE T10-L1	No	24	M	Si	No	Si (SSEP,MEP)	
Balak et al. 2008 [176]	1	F 5	Paraparesi spastica AAll Rigidità nucale Ritenzione urinaria	12	Teratoma maturo	T12-L2	GTR	LE T11-L3	No	25	MC	No	No	No	
Trybula et al. 2021 [177]	1	F 6	Tetraparesi Disestesie arti superiori	19	EP grado III	C2-C5	GTR	LP C2-C5	aRT	23	M	No	No	Si (SSEP,MEP)	
Santoro et al. 2007 [178]	1	M 11	Tetraparesi Cefalea	20	Angioma cavernoso	C1	GTR	LE C1-C2	No	25	MC	No	No	No	
Winograd et al. 2012 [163]	2	M 3.5	Dolore dorsale e AASS Paresi AS dx Paraplegia AAll Ritenzione urinaria	9	AC grado I	C4-T4	GTR; PR (r1)	LE C6-T5	rChT/RT	10	M	No	Si	Si (GBMed exitus)	No
		F 14	Paraparesi AAll	20	GG grado I	T6-T10	STR; PR (r1)	LE T6-T10	rChT/RT	22	M	No	Si	Si (GG grado III ed exitus)	Si (n.sp.)
Garber et al. 2013 [179]	1	M 11	Scoliosi Dolore dorsale	24	AC grado II	T5-T10	STR	LO T5-T11	rRT	23	P	Si	Si	Si (SSEP,MEP)	

O'Halloran et al. 2013 [180]	1	M 14	Dolore dorsale Emiparesi lato dx Parestesie lato dx Cifosi	22	GBM grado IV	C2-C7	STR	LO C3-C6	No	13	P	No	No (exitus)	No
Mora et al. 2007 [181]	3	F 16 mesi	Paresi Al sn Marcia emiparetica a sn	23	AC grado III	T10-L1	PR	LE T10-L1	aChT	23	S	No	Si	No
		M 19 mesi	Dolore cervicale Torcicollo	22	AC grado II	C4-T4	PR	LO C4-T4	aChT	25	MC	No	Si	No
		F 10 mesi	Dolore cervicale Paraparesi AASS	20	AC grado II	C2-T3	BX	LO	aChT	25	MC	No	Si	No
Sun et al. 2021 [182]	1	M 10	Paraparesi AAIL Marcia instabile	23	AC grado II, mut IDH1, KIAA1549-BRAF	C1-T1	PR	NR	No	24	M	No	No	No
Serra et al. 2013 [183]	1	F 2	Cefalea Vomito Paraparesi AAIL Ipoestesia sotto T12	22	Tumore GN grado II	T12-L2, LMD	GTR	LE T11-L2	aChT/RT	23	M	No	No	No
Mobley et al. 2009 [184]	2	F 15	Dolore AAIL	24	EP grado II	T8-T10	STR, GTR; BX (r1)	NR	rRT	25	MC	No	Si	No
		M 17	Paresi Al sn Rigidità Al sn Dolore cervicale	21	EP grado II	C5-C7	GTR; GTR (r1)	LE	aRT; rChT/RT	23	M	No	Si	No
Demlova et al. 2014 [185]	1	F 11	Dolore lombare Paraparesi AAIL Incontinenza urinaria Prurito	13	OA grado III, del 1p19q	T9-T10	BX	NR	aChT/RT	15	M	No	No	No
Handis et al. 2021 [51]	1	F 16	Dolore lombare Paraplegia AAIL Disfunzione V-R Cecità	0	DMG grado IV, mut H3K27	T7-L3, BM	BX	LO L2-L4	aChT/RT	0	S	No	No (exitus)	No
Paraskevopoulos et al. 2010 [186]	1	F 12	Dolore cervicale Emiparesi lato dx Marcia instabile	19	AC grado II	C2-C7	GTR; STR (r1)	LP C3-C6	rChT/RT	25	MC	No	Si (GBM ed exitus)	Si (SSEP, MEP)
Oishi et al. 2020 [187]	1	M 10	Dolore cervicale, spalla, AS dx Torcicollo Scoliosi	23	EP grado I	C5-T2	GTR	LO C4-T2	No	24	M	No	No	Si (SSEP)
Schneider et al. 2014 [188]	12	M 3	Anomalo sviluppo motorio	21	PCA grado I	T1-T4	GTR	NR	No	21	S	No	No	Si (n.sp.)
		M 4	Dolore cervicale Torcicollo	23	PCA grado I	C3-T2	PR; PR (r1)	NR	aChT; rRT	24	M	No	Si	Si (n.sp.)
		M 6	Dolore cervicale Marcia instabile	22	PCA grado I	C3-C6	GTR; GTR (r1)	NR	rChT	22	S	No	Si	Si (n.sp.)
		M 8	Paresi Al non specificato	23	PCA grado I	T8-T12	PR; PR; PR (r1,r2)	NR	No	23	S	No	Si	Si (n.sp.)
		M 11	Scoliosi	25	PCA grado I	T8-T11	PR	NR	No	24	P	No	No	Si (n.sp.)
		M 3	Marcia instabile	24	AC grado II	T9-T11	BX, PR; PR; PR (r1,r2)	NR	aChT; rRT	24	S	No	Si (GBM ed exitus)	Si (n.sp.)
		F 13	Scoliosi	25	GG grado I	T8-T10	PR	NR	No	25	S	No	No	Si (n.sp.)
		M 19 mesi	Paraparesi AAIL Marcia instabile	22	GG grado III	T6-T12	PR	NR	aChT/RT	25	MC	No	No	Si (n.sp.)
		F 14	Dolore dorsale notturno	24	GG grado III	T8-L1	GTR	NR	aChT/RT	24	S	No	No	Si (n.sp.)
		M 2.5	Scoliosi Marcia instabile	23	Tumore GN grado I	C6-T10	PR	NR	aChT	23	S	No	No	Si (n.sp.)
		M 18	Parestesie	24	EB grado I	C5-C6/T2-T3	GTR	NR	No	24	S	No	No	Si (n.sp.)
		M 13	Rilievo incidentale	25	Angioma cavernoso	C3-C5	GTR	LE	No	25	S	Si	No	Si (n.sp.)

Kim et al. 2009 [189]	1	F 11	Ipoestesia sotto T6 Paraparesi AAIL Incontinenza urinaria Dolore dorsale Andatura zoppicante	20	Schwannoma	T5-T6	PR, PR	LE T4-T6	aRT	20	S	No	No	Si (SSEP, MEP)
Ferrara et al. 2003 [190]	1	F 13	Urgenza minzionale Enuresi notturna Ricorrenti IVU basse	24	Cisti epidermoide	T10-T11	GTR	LO T10-T12	No	25	MC	No	No	No
Lober et al. 2010 [28]	2	F 14	Disestesie AAIL Paraparesi AAIL Marcia instabile	22	GBM grado IV	C6-T5	GTR	LE C6-T5	aChT/RT	15	P	No	Si (exitus)	No
		F 8	Tetraparesi Dolore cervicale	14	GBM grado IV	C3-T4	GTR	LO C1-T2	aChT/RT	16	M	Si	Si (exitus)	No
Gendle et al. 2020 [191]	1	M 5 mesi	Ritenzione urinaria Paraparesi AAIL	21	Angioma cavernoso	T11-L1	GTR	LE	No	24	M	No	No	No
Roonprapunt et al. 2001 [192]	2	M 18	Dolore cervicale	23	EB grado I	C1-C3	GTR	LE	No	24	M	No	No	Si (SSEP, MEP)
		M 16	Spasticità AAIL Scoliosi	23	EB grado I	T1-T8	BX, GTR	LE	RT	24	M	No	No	Si (SSEP, MEP)
Okuda et al. 2018 [193]	1	M 10	Paresi AS dx	24	GG grado I, mut H3K27	C3-C7	PR, PR	NR	aChT/RT; rChT	24	S	No	Si	No
Bhushanam et al. 2014 [194]	1	M 11	Paraparesi AAIL	23	DLBCL	T8-T11	STR	LE T6-T12	aChT/RT	24	M	Si	No	No
Eigenbrod et al. 2012 [195]	1	F 5	Rigidità nucale Dolore cervicale	23	AC grado III	C1-T1, LMD	PR; PR; BX (r1, r2)	NR	No	24	M	No	Si	Si (n.sp.)
Noudel et al. 2007 [196]	1	F 12	S. di Brown-Sequard Paraparesi AAIL Dolore lombare	21	Angioma cavernoso	T11	GTR	LO T10-T12	No	24	M	No	No	No
Arslan et al. 2014 [197]	1	F 18	Paraparesi AAIL Incontinenza urinaria Ipoestesia sotto T11	20	Lipoma	T4-T10	PR	LE T4-T10	No	24	M	No	No	No
Fazio et al. 2013 [198]	1	F 2	Dolore dorsale Marcia instabile	22	Cisti epidermoide	T3-T6	PR; PR (r1)	LE T2-T7	No	25	MC	No	Si	No
Madhukar et al. 2013 [199]	1	F 11	Paraplegia AAIL	15	Germinoma	T6-T7	BX	NR	aChT/RT; rChT/RT	25	MC	No	Si	No
Nam et al. 1998 [200]	1	M 3	Paresi spastica Al dx Scoliosi	23	OD grado III	T7-L1	PR	LO T7-L1	aRT	24	M	No	No	No
Morais et al. Al 2017 [201]	1	F 3 mesi	Irritabilità Idrocefalo Paraplegia AAIL Febbre	15	EB grado I	T8-T9	GTR	LE T7-T10	No	25	MC	No	No	No
Jarrar et al. 2021 [202]	1	M 1	Paraparesi AASS Rigidità nucale Marcia instabile	22	GBM grado IV, MSH2/MSH6 loss	C3-C7, LMD	BX	LP C3-C7	aChT	24	M	No	No	No
O'Brien et al. 2009 [203]	1	M 5	Dolore dorsale e add Costipazione Scoliosi	17	AC grado I	T4-T8	GTR	LO T5-T9	No	25	MC	No	No	Si (n.sp.)
Hicdonmez et al. 2011 [204]	1	M 6	Parestesia Al sn Disfunzione vescicale	23	GG grado I	T11-T12	STR	LE T11-T12	No	24	M	No	No	No
Kee Kwon et al. 1996 [205]	1	F 3 mesi	Paraplegia AAIL Ipoestesia sotto T10	13	PNET grado IV	T7-L5	BX	LO T7-L5	aChT	13	S	No	Si (exitus)	No
Lalitha et al. 2006 [206]	1	F 8	Dolore AAIL Difficoltà nel cammino	22	Cisti neuroepiteliale	T2-T3	GTR	LE T1-T3	No	24	M	No	No	No
Seol et al. 2001 [48]	1	F 3 mesi	Paraplegia AAIL Disfunzione V-R	9	Teratoma immaturo	C5-T12	BX, GTR	LE T9/LO C5-L1	No	20	M	No	No	No

Jhwar et al. 2012 [41]	1	M 3	Febbre Cefalea Dolore cervicale Paraparesi AAll Ritenzione urinaria	10	Cisti neurenterica	C6-T3	PR	LE C5-T4	No	22	M	No	No	No
Kolias et al. 2009 [55]	1	M 14	Andatura zoppicante Paresi Al sn	23	Angioma cavernoso	T9	GTR	LO T7-T9	No	25	MC	No	No	No
Guo et al. 2013 [169]	2	M 7	Dolore cervicale e spalle Paraparesi AASS Paresi Al sn Ipoestesia C2-T3	23	Cisti dermoide	C2-T1	PR; PR; PR; PR (r1,r2,r3)	NR	No	25	MC	Si	Si	No
		M 2	Paraparesi AAll Difficoltà nel cammino	23	Cisti dermoide	T6-T7	PR	NR	No	25	MC	No	Si	No
Hayashi et al. 2011 [223]	1	F 5	Paraparesi AAll Disfunzione vescicale	13	GG grado I, NF1	T10-L1	STR	LO T9-L1	No	19	M	No	No	No
Shimizu et al. 2004 [224]	1	F 10	Scoliosi Ipoestesia AAll	23	OA grado II, del 1p19q	C5-T5	STR; GTR (r1)	LO T5-T6	aChT; rRT	24	M	No	Si	No
Medved et al. 2009 [225]	1	M 18 mesi	Costipazione Difficoltà nel cammino Paraparesi AAll	14	Cisti aracnoide	T5-T6	PR	LE T5-T6	No	20	M	No	No	No
Kim et al. 2003 [226]	2	F 6 mesi	Emiparesi lato sn	21	Lipoma	CMJ-T1	STR	LE C1/LO C2-C7	No	24	M	No	No	No
		M 12	Scoliosi Emiparesi lato sn	24	Lipoma	C6-T11	STR	LO C5-L3	No	25	MC	No	No	No
Bayar et al. 2007 [227]	1	M 3	Paraparesi AAll Incontinenza urinaria	21	Cisti epidermoide, lipoma	T12-L1/L2-L3	GTR/PR	LE T12-L3	No	21	S	No	No	No
Alexiou et al. 2012 [228]	1	M 2 mesi	Emiparesi lato sn Idrocefalo	23	PNET grado IV	C2-T1, LMD	STR	NR	aChT	24	M	No	No	No
Faheem et al. 2016 [229]	1	M 8	Dolore lombare Paraparesi AAll Incontinenza urinaria	20	Cordoma	T11-L1	GTR	LE T11-L1	RT	23	M	No	No	No
Vassilyadi et al. 2005 [230]	1	M 3	Cefalea Vomito Papilledema Letargia Idrocefalo	23	AC grado II/III	T12-L1, LMD	PR	LO T11-L1	aChT/RT	25	MC	No	No	Si (SSEP, urodinamico)
Iannelli et al. 2005 [231]	1	M 3 mesi	Letargia Idrocefalo	24	Angioma capillare	T4-T7	GTR	LE	No	25	MC	No	No	No
Sharma et al. 2005 [59]	1	F 4	Tetraparesi e paraplegia AAll	15	Cisti aracnoide	C4-C6	PR	LE C4-C6	No	25	MC	No	Si	No
Cataltepe et al. 2004 [232]	1	M 6	Dolore cervicale Tetraparesi Difficoltà nel cammino Ipoestesia AS sn	21	Cisti epidermoide	C1-T5	STR, GTR	LO C1-T6	No	25	MC	No	No	No
Theret et al. 2009 [233]	1	M 1 mese	Vomito	25	Cisti neurenterica	C6-C7	STR	NR	No	25	S	No	No	No
Aslanabadi et al. 2004 [234]	1	F 6	Movimento add atipico Scoliosi	25	GG grado I	T2-T10	STR	LE T3-T5	No	23	P	Si	No	No
Kurisaka et al. 1998 [235]	1	F 17 mesi	Marcia instabile Dolore dorsale e Al sn Incapacità di stare in piedi Disfunzione V-R Paresi Al sn	14	YST	T1-T9	STR	LO T1-T9	aChT/RT	17	M	No	Si (exitus)	No

Felice et al. 1999 [236]	1	M 12	Paraparesi AASS Scapola alata Rigidità nucale	23	AC grado I	CMJ-T2	BX	NR	No	24	M	No	No	No
Campos et al. 2010 [54]	1	M 1 mese	Cifosi Tetraparesi	23	EB grado I	T6-T12	GTR	LE T6-T12	No	24	M	No	No	No
Agrawal et al. 2002 [237]	1	M 3 mesi	Ipoestesia AI sn Paraplegia AAIL Disfunzione V-R	9	Cisti neurenterica	T1-T7	STR	LO C6-T7	No	15	M	No	No	No
Peraud et al. 2004 [238]	1	M 14	Dolore dorsale Ipoestesia sotto T2	23	AC grado II	T11-T12	GTR; GTR (r1)	N	aRT	25	MC	No	Si	No
Samak et al. 2016 [239]	1	M 1	Paraplegia AAIL Ipoestesia AAIL Disfunzione V-R	5	Amartoma	T10-L5	BX, GTR	LE T10-L5	No	17	M	No	No	No
Babayev et al. 2015 [240]	1	F 14	Paresi AI dx	22	Cisti epidermoide	T2-T3	GTR	LE T3	No	25	MC	No	No	No
Roux et al. 1992 [241]	1	F 6	Paraparesi spastica AAIL Enuresi notturna	20	Cisti epidermoide	T5-T6	GTR	LE	No	25	MC	No	No	No
Ebner et al. 2012 [242]	3	F 11	Cefalea Parestesie arti superiori Cifoscoliosi	23	PCA grado I	CMJ-L1	GTR (2 tempi)	NR	rChT	11	P	Si	Si	No
		F 13	Dolore lombare Scoliosi Paraplegia arti inferiori	12	PCA grado I	C5-L5	PR	LO C5-T12	No	19	M	No	No	Si (SSEP,MEP)
		M 10	Ritenzione urinaria Tetraparesi Ipoestesia arti inferiori Dolore lombare Cifoscoliosi	18	PCA grado I	CMJ-cono	GTR (2 tempi)	LO C1-T1	No	2	P	No	No	Si (SSEP,MEP)
Ushida et al. 1998 [243]	1	M 12	Marcia instabile Ipoestesia AAIL, tronco, AS dx Scoliosi	18	OD grado II	C7-T12	PR; PR (r1)	LE C7-T10	rRT	20	M	Si	Si	No
Singh et al. 2006 [244]	1	M 8	Paraparesi AAIL Ritenzione urinaria	21	Neurocitoma atipico	T2-T8	STR	LE T2-T8	No	23	M	No	No	No
Quinones-Hinojosa et al. 2002 [245]	2	F 3	Dolore dorsale Paresi AI sn Marcia instabile	22	PCA grado I	T3-T7	GTR	LO	No	25	MC	No	No	Si (SSEP,MEP)
		F 12	Paresi AS dx Marcia instabile	23	PCA grado I	CMJ-C4	STR	LE C1/LO C2-C3	No	24	M	No	No	Si (SSEP,MEP)
Tekkok et al. 1992 [246]	1	F 4	Dolore cervicale Marcia instabile Torcicollo Paresi AI dx Parestesia AS sn	19	Cisti epidermoide	C4-T2	CF, GTR	LE C6-T4	No	25	MC	No	Si	No
Prasad et al. 1994 [247]	1	M 5	Vomito Papilledema Crisi tonico-clonica Cefalea Idrocefalo Spasticità AAIL	23	AC grado I	C1-C7	STR	NR	aRT	24	M	No	No	No

Shen et al. 2000 [248]	1	F 5	Dolore cervicale Marcia instabile Tetraparesi	22	Cisti dermoide	C2-C3	GTR	LE C2-C3	No	25	MC	No	No	No
Matsumura et al. 2002 [249]	1	F 12	Emiparesi lato sn	23	Gliofibroma	C4-C6	GTR	NR	No	25	MC	No	No	Si (SSEP,MEP)
Hassall et al. 2001 [250]	3	F 2	Marcia instabile Torcicollo Spasticita arti	22	GG grado I	C5-T4	PR, BX (r1)	LO C7-T6	rChT	25	MC	No	Si	No
		F 3	Marcia instabile	23	PCA grado I	T7-L3	STR; STR (r1)	LO T7-L3	rChT	24	M	Si	Si	No
		F 2	Marcia instabile Paresi Al sn	21	PCA grado I	T1-T6	PR; PR (r1)	LO T1-T5	rChT	25	MC	No	Si	No
Grobelny et al. 2015 [251]	1	F 4	Marcia instabile Urgenza minzionale Paresi piede sinistro	22	Cisti epidermoide	T7-T10	GTR	LE T7-T10	No	25	MC	No	No	Si (SSEP,MEP)
Ishiguro et al. 2011 [252]	1	M 5 mesi	Paraparesi AAIL Disfunzione V-R	11	Teratoma maturo	T1-L5	PR	LO T1-L5	No	11	S	No	No	No
Naim-ur-Rahman et al. 2006 [253]	1	F 3	Tetraparesi spastica Rigidità nucale Disfunzione vescicale Difficoltà respiratoria	20	Lipoma	CMJ-T4	PR	LE C1-T3	No	25	MC	No	No	No
Cai et al. 2008 [254]	1	F 3	Febbre Paraplegia AAIL Dolore dorsale Disfunzione V-R	9	Cisti neurenterica	C7-T1	STR	LE C6-T1	No	21	M	No	No	No
Klase et al. 2007 [50]	1	F 18 mesi	Cifosi	24	AC grado II	C3-T4	STR; STR (r1)	LE C3-T4	aRT	24	S	Si	Si (GBM ed exitus)	No
Kogler et al. 1998 [255]	1	M 2	Tetraparesi Anomalo sviluppo motorio	15	Lipoma	CMJ-T4	PR	LE C1-T4	No	21	M	No	No	No
Kodeeswaran et al. 2016 [256]	1	M 15	Tetraplegia Ritenzione urinaria	13	Angioma cavernoso	C5	GTR	LE	No	25	MC	No	No	No

AI, AAIL = arto/i inferiore/i; AS/AASS = arto/i superiore/i; AC = astrocitoma; add = addominale; ATRT = tumore teratoide/rabdoide atipico; BM = metastasi cerebrali; BX = biopsia; CF = fenestrazione; (a/r)ChT = chemioterapia (adiuvante/per recidiva); CMJ = giunzione cervico-midollare; DLBCL = linfoma a grandi cellule B diffuso; EB = emangioblastoma; EP = ependimoma; GBM = glioblastoma; GG = ganglioglioma; GN = glioneuronale; GTR = resezione totale; IONM = monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio; KS = score di Klekamp-Samii; LE = laminectomia; LO = laminotomia; LMD = diffusione leptomenigea; LP = laminoplastica; M = migliorato parzialmente; MC = migliorato completamente; MEP = potenziali evocati motori; NR = non riportato; NS = status neurologico; n. sp. = non specificato; OA = oligoastrocitoma; OD = oligodendroglioma; P = peggiorato; PCA = astrocitoma pilocitico; PNET = tumore neuroectodermico primitivo; PR = resezione parziale; r = recidiva; (a/r)RT = radioterapia (adiuvante/per recidiva); S = stabile; SSEP = potenziali evocati somatosensitivi; STR = resezione subtotale; V-R = vescico-rettale; YST = tumore del sacco vitellino.

8 BIBLIOGRAFIA

1. Hamilton KR, Lee SS, Urquhart JC, Jonker BP: A systematic review of outcome in intramedullary ependymoma and astrocytoma. *J Clin Neurosci.* 2019; 63: 168-175
2. Constantini S, Houten J, Miller DC, Freed D, Ozek MM, Rorke LB, Allen JC, Epstein FJ: Intramedullary spinal cord tumors in children under the age of 3 years. *J Neurosurg.* 1996; 85(6): 1036-43
3. Luksik AS, Garzon-Muvdi T, Yang W, Huang J, Jallo GI: Pediatric spinal cord astrocytomas: a retrospective study of 348 patients from the SEER database. *J Neurosurg Pediatr.* 2017; 19(6): 711-719
4. Chatterjee S, Chatterjee U: Intramedullary tumors in children. *J Pediatr Neurosci.* 2011; 6(Suppl 1): S86-90
5. Binning M, Klimo P Jr, Gluf W, Goumnerova L: Spinal tumors in children. *Neurosurg Clin N Am.* 2007; 18(4): 631-58
6. Constantini S, Miller DC, Allen JC, Rorke LB, Freed D, Epstein FJ: Radical excision of intramedullary spinal cord tumors: surgical morbidity and long-term follow-up evaluation in 164 children and young adults. *J Neurosurg.* 2000; 93(2 Suppl): 183-93
7. Hsu W, Jallo GI: Pediatric spinal tumors. *Handb Clin Neurol.* 2013; 112: 959-65
8. Kothbauer KF: Neurosurgical management of intramedullary spinal cord tumors in children. *Pediatr Neurosurg.* 2007; 43(3): 222-35
9. Auguste KI, Gupta N: Pediatric intramedullary spinal cord tumors. *Neurosurg Clin N Am.* 2006; 17(1): 51-61
10. Marrasso A, Cacchione A, Rossi S, Carboni A, Gandolfo C, Carai A, Mastronuzzi A, Colafati GS: Intradural Pediatric Spinal Tumors: An Overview from Imaging to Novel Molecular Findings. *Diagnostics (Basel)* 2021; 11(9): 1710
11. Houten JK, Cooper PR: Spinal cord astrocytomas: presentation, management and outcome. *J Neurooncol.* 2000; 47(3): 219-24
12. Wang ZY, Sun JJ, Xie JC, Li ZD, Ma CC, Liu B, Chen XD, Liao HI, Yu T, Zhang J: Comparative analysis on the diagnosis and treatments of multisegment intramedullary spinal cord tumors between the different age groups. *Neurosurg Rev.* 2012; 35(1): 85-92

13. Smith AB, Soderlund KA, Rushing EJ, Smirniotopolous JG: Radiologic-pathologic correlation of pediatric and adolescent spinal neoplasms: Part 1, Intramedullary spinal neoplasms. *AJR Am J Roentgenol.* 2012; 198(1): 34-43
14. Jallo GI, Freed D, Epstein F. Intramedullary spinal cord tumors in children. *Childs Nerv Syst.* 2003; 19(9): 641-9
15. Ahmed R, Menezes AH, Awe OO, Torner JC: Long-term disease and neurological outcomes in patients with pediatric intramedullary spinal cord tumors. *J Neurosurg Pediatr.* 2014; 13(6):600-12
16. Azad TD, Pendharkar AV, Pan J, Huang Y, Li A, Esparza R, Mehta S, Connolly ID, Veeravagu A, Campen CJ, Cheshier SH, Edwards MSB, Fisher PG, Grant GA: Surgical outcomes of pediatric spinal cord astrocytomas: systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg Pediatr.* 2018; 22(4): 404-410
17. Lunardi P, Licastro G, Missori P, Ferrante L, Fortuna A: Management of intramedullary tumours in children. *Acta Neurochir (Wien).* 1993; 120(1-2): 59-65
18. Constantini S, Epstein F: Intraspinal tumors in children and infants. In: *Neurological surgery.* Youmans J eds WB Saunders Publ, Philadelphia, 1995, pp 3132–67.
19. Reimer R, Onofrio BM: Astrocytomas of the spinal cord in children and adolescents. *J Neurosurg.* 1985; 63(5): 669-75
20. Miller DC: Surgical pathology of intramedullary spinal cord neoplasms. *J Neurooncol.* 2000; 47(3): 189-94
21. Armas Melián K, Delgado López FJ, Medina Imbroda JM, Rodríguez Betancor D, Rodríguez Pons D: Intramedullary spinal cord ganglioglioma: Case report and comparative literature review. *Neurocirugia (Astur: Engl Ed)* 2021; 32(3): 124-133
22. Vougioukas VI, Gläsker S, Hubbe U, Berlis A, Omran H, Neumann HP, Van Velthoven V: Surgical treatment of hemangioblastomas of the central nervous system in pediatric patients. *Childs Nerv Syst.* 2006; 22(9): 1149-53
23. Fleming KL, Davidson L, Gonzalez-Gomez I, McComb JG: Nondysraphic pediatric intramedullary spinal cord lipomas: report of 5 cases. *J Neurosurg Pediatr.* 2010; 5(2): 172-8
24. Ellis JA, Rothrock RJ, Moise G, McCormick PC 2nd, Tanji K, Canoll P, Kaiser MG, McCormick PC: Primitive neuroectodermal tumors of the spine: a

- comprehensive review with illustrative clinical cases. *Neurosurg Focus* 2011; 30(1): E1
25. Yang CS, Jan YJ, Wang J, Shen CC, Chen CC, Chen M: Spinal atypical teratoid/rhabdoid tumor in a 7-year-old boy. *Neuropathology*. 2007; 27(2): 139-44
 26. Collins VP, Jones DT, Giannini C: Pilocytic astrocytoma: pathology, molecular mechanisms and markers. *Acta Neuropathol*. 2015; 129(6): 775-88
 27. Minehan KJ, Shaw EG, Scheithauer BW, Davis DL, Onofrio BM: Spinal cord astrocytoma: pathological and treatment considerations. *J Neurosurg*. 1995; 83(4): 590-5
 28. Lober R, Sharma S, Bell B, Free A, Figueroa R, Sheils CW, Lee M, Cowell J: Pediatric primary intramedullary spinal cord glioblastoma. *Rare Tumors* 2010; 2(3):e48
 29. Moser FG, Tuvia J, LaSalla P, Llana J: Ependymoma of the spinal nerve root: case report. *Neurosurgery* 1992; 31(5): 962-4
 30. Chan HS, Becker LE, Hoffman HJ, Humphreys RP, Hendrick EB, Fitz CR, Chuang SH: Myxopapillary ependymoma of the filum terminale and cauda equina in childhood: report of seven cases and review of the literature. *Neurosurgery* 1984;14(2): 204-10
 31. Hoshimaru M, Koyama T, Hashimoto N, Kikuchi H: Results of microsurgical treatment for intramedullary spinal cord ependymomas: analysis of 36 cases. *Neurosurgery* 1999; 44(2): 264-9
 32. Rossi A, Gandolfo C, Morana G, Tortori-Donati P: Tumors of the spine in children. *Neuroimaging Clin N Am*. 2007; 17(1): 17-35
 33. Schneider C, Vosbeck J, Grotzer MA, Boltshauser E, Kothbauer KF: Anaplastic ganglioglioma: a very rare intramedullary spinal cord tumor. *Pediatr Neurosurg*. 2012; 48(1): 42-7
 34. Yang C, Li G, Fang J, Wu L, Yang T, Deng X, Xu Y: Intramedullary gangliogliomas: clinical features, surgical outcomes, and neuropathic scoliosis. *J Neurooncol*. 2014; 116(1): 135-43
 35. Koeller KK, Rosenblum RS, Morrison AL: Neoplasms of the spinal cord and filum terminale: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2000; 20(6): 1721-49

36. Saliou G, Giammattei L, Ozanne A, Messerer M: Role of preoperative embolization of intramedullary hemangioblastoma. *Neurochirurgie* 2017; 63(5): 372-375
37. Ren J, Hong T, Zeng G, He C, Li X, Ma Y, Yu J, Ling F, Zhang H: Characteristics and Long-Term Outcome of 20 Children With Intramedullary Spinal Cord Cavernous Malformations. *Neurosurgery* 2020; 86(6): 817-824
38. Lee M, Rezai AR, Abbott R, Coelho DH, Epstein FJ: Intramedullary spinal cord lipomas. *J Neurosurg.* 1995; 82(3): 394-400
39. Chandra PS, Manjari T, Devi BI, Chandramouli BA, Srikanth SG, Shankar SK: Intramedullary spinal epidermoid cyst. *Neurol India.* 2000; 48(1): 75-7
40. Ichinose T, Miyashita K, Tanaka S, Oikawa N, Oishi M, Nambu I, Kinoshita M, Nakada M: Recurrent Spinal Intramedullary Arachnoid Cyst: Case Report and Literature Review. *World Neurosurg.* 2020; 138: 68-72
41. Jhawar SS, Mahore A, Goel A: Intramedullary spinal neurenteric cyst with fluid-fluid level. *J Neurosurg Pediatr.* 2012; 9(5): 542-5
42. Harris HW, Miller OF: Midline cutaneous and spinal defects. Midline cutaneous abnormalities associated with occult spinal disorders. *Arch Dermatol.* 1976; 112(12): 1724-8
43. Albrecht CF, Weiss E, Schulz-Schaeffer WJ, Albrecht T, Fauser S, Wickboldt J, Hess CF: Primary intraspinal primitive neuroectodermal tumor: report of two cases and review of the literature. *J Neurooncol.* 2003; 61(2): 113-20
44. Bambakidis NC, Robinson S, Cohen M, Cohen AR: Atypical teratoid/rhabdoid tumors of the central nervous system: clinical, radiographic and pathologic features. *Pediatr Neurosurg.* 2002; 37(2): 64-70
45. Caruso R, Antonelli M, Cervoni L, Salvati M: Intramedullary teratoma: case report and review of the literature. *Tumori* 1996; 82(6): 616-20
46. Nickols HH, Chambless LB, Carson RP, Coffin CM, Pearson MM, Abel TW: Intramedullary spinal immature teratoma: resolution of quadriplegia following resection in a 4-week-old infant. *J Neurosurg Pediatr.* 2010; 6(6): 586-91
47. Tapper D, Lack EE: Teratomas in infancy and childhood. A 54-year experience at the Children's Hospital Medical Center. *Ann Surg.* 1983; 198(3): 398-410

48. Seol HJ, Wang KC, Kim SK, Kim H, Choe G, Chi JG, Cho BK: Intramedullary immature teratoma in a young infant involving a long segment of the spinal cord. *Childs Nerv Syst.* 2001; 17(12): 758-61
49. Ellis JA, Canoll P, McCormick PC 2nd, Feldstein NA, Anderson RC, Angevine PD, Kaiser MG, McCormick PC, Bruce JN, Ogden AT: Platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) expression in primary spinal cord gliomas. *J Neurooncol.* 2012; 106(2): 235-42.
50. Klase D, Gottschalk S, Reusche E, Hagel C, Goebel E, Tronnier V, Giese A: Lumbosacral glioblastoma and leptomeningeal gliomatosis complicating the course of a cervicothoracic astrocytoma WHO grade II. *Childs Nerv Syst.* 2007; 23(8): 907-12
51. Handis C, Tanrikulu B, Danyeli AE, Özek MM: Spinal intramedullary H3K27M mutant glioma with vertebral metastasis: a case report. *Childs Nerv Syst.* 2021; 37(12): 3933-3937
52. Bapuraj JR, Parmar HA, Blaivas M, Muraszko KM: Imaging features of clear-cell ependymoma of the spinal cord. *Pediatr Radiol.* 2007; 37(4): 384-7
53. Deora H, Sumitra S, Nandeesh BN, Bhaskara Rao M, Arivazhagan A: Spinal Intramedullary Ganglioglioma in Children: An Unusual Location of a Common Pediatric Tumor. *Pediatr Neurosurg.* 2019; 54(4): 245-252
54. Campos WK, Linhares MN: Sporadic intramedullary spinal cord hemangioblastoma in a newborn. *Pediatr Neurosurg.* 2010; 46(5): 385-9
55. Kalias AG, Pal D, Shivane A, Ismail A, Tyagi AK: Paediatric intramedullary spinal cord cavernous malformations: case report and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg.* 2009; 111(9): 784-8
56. Coulthard LG, Vonhoff CR, Badran AM, Robertson TE, Wood MJ: Growth of Intramedullary Spinal Cord Dermoid Cyst from a Congenital Thoracic Dermal Sinus Tract after Negative Screening Ultrasound Imaging. *Pediatr Neurosurg.* 2021; 56(1): 79-84
57. Lmejjati M, Aniba K, Haddi M, Hakkou M, Ghannane H, Ait Ben Ali S: Spinal intramedullary arachnoid cyst in children. *Pediatr Neurosurg.* 2008; 44(3): 243-6
58. Tinsa F, Jallouli M, Douira W, Boubaker A, Kchir N, Hassine DB, Boussetta K, Bousnina S: Atypical teratoid/rhabdoid tumor of the spine in a 4-year-old girl. *J Child Neurol.* 2008; 23(12): 1439-42

59. Sharma MC, Jain D, Sarkar C, Suri V, Garg A, Singh M, Mahapatra AK, Sharma BS: Spinal teratomas: a clinico-pathological study of 27 patients. *Acta Neurochir (Wien)*. 2009; 151(3): 245-52
60. Han Z, Du Y, Qi H, Zheng S, Yin W: Cervical intramedullary immature teratoma with metastatic recurrence in an adult. *Spinal Cord Ser Cases*. 2015;1: 15006
61. Vijapura C, Saad Aldin E, Capizzano AA, Policeni B, Sato Y, Moritani T: Genetic Syndromes Associated with Central Nervous System Tumors. *Radiographics*. 2017; 37(1): 258-280
62. Friedman JM. Epidemiology of neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet*. 1999; 89(1): 1-6
63. Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, Pancza P, Avery RA, Berman Y, Blakeley J, Babovic-Vuksanovic D, Cunha KS, Ferner R, Fisher MJ, Friedman JM, Gutmann DH, Kehrer-Sawatzki H, Korf BR, Mautner VF, Peltonen S, Rauen KA, Riccardi V, Schorry E, Stemmer-Rachamimov A, Stevenson DA, Tadini G, Ullrich NJ, Viskochil D, Wimmer K, Yohay K: International Consensus Group on Neurofibromatosis Diagnostic Criteria (I-NF-DC), Huson SM, Evans DG, Plotkin SR. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med*. 2021; 23(8): 1506-1513
64. Thakkar SD, Feigen U, Mautner VF: Spinal tumours in neurofibromatosis type 1: an MRI study of frequency, multiplicity and variety. *Neuroradiology*. 1999 Sep; 41(9): 625-9
65. Hoa M, Slattery WH 3rd: Neurofibromatosis 2. *Otolaryngol Clin North Am*. 2012; 45(2): 315-32
66. Coy S, Rashid R, Stemmer-Rachamimov A, Santagata S: An update on the CNS manifestations of neurofibromatosis type 2. *Acta Neuropathol*. 2020; 139(4): 643-665
67. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, Chew EY, Libutti SK, Linehan WM, Oldfield EH: von Hippel-Lindau disease. *Lancet* 2003; 361(9374): 2059-67
68. Gläsker S, Vergauwen E, Koch CA, Kutikov A, Vortmeyer AO: Von Hippel-Lindau Disease: Current Challenges and Future Prospects. *Onco Targets Ther*. 2020;13: 5669-5690
69. Jones DT, Kocialkowski S, Liu L, Pearson DM, Bäcklund LM, Ichimura K, Collins VP: Tandem duplication producing a novel oncogenic BRAF fusion gene defines the majority of pilocytic astrocytomas. *Cancer Res*. 2008; 68(21): 8673-7

70. Hawkins C, Walker E, Mohamed N, Zhang C, Jacob K, Shirinian M, Alon N, Kahn D, Fried I, Scheinemann K, Tsangaris E, Dirks P, Tressler R, Bouffet E, Jabado N, Tabori U: BRAF-KIAA1549 fusion predicts better clinical outcome in pediatric low-grade astrocytoma. *Clin Cancer Res.* 2011; 17(14): 4790-8
71. Banerjee A, Jakacki RI, Onar-Thomas A, Wu S, Nicolaidis T, Young Poussaint T, Fangusaro J, Phillips J, Perry A, Turner D, Prados M, Packer RJ, Qaddoumi I, Gururangan S, Pollack IF, Goldman S, Doyle LA, Stewart CF, Boyett JM, Kun LE, Fouladi M: A phase I trial of the MEK inhibitor selumetinib (AZD6244) in pediatric patients with recurrent or refractory low-grade glioma: a Pediatric Brain Tumor Consortium (PBTC) study. *Neuro Oncol.* 2017; 19(8): 1135-1144
72. Ryall S, Tabori U, Hawkins C: Pediatric low-grade glioma in the era of molecular diagnostics. *Acta Neuropathol Commun.* 2020; 8(1): 30
73. Pajtler KW, Witt H, Sill M, Jones DT, Hovestadt V, Kratochwil F, Wani K, Tatevossian R, Punchihewa C, Johann P, Reimand J, Warnatz HJ, Ryzhova M, Mack S, Ramaswamy V, Capper D, Schweizer L, Sieber L, Wittmann A, Huang Z, van Sluis P, Volckmann R, Koster J, Versteeg R, Fults D, Toledano H, Avigad S, Hoffman LM, Donson AM, Foreman N, Hewer E, Zitterbart K, Gilbert M, Armstrong TS, Gupta N, Allen JC, Karajannis MA, Zagzag D, Hasselblatt M, Kulozik AE, Witt O, Collins VP, von Hoff K, Rutkowski S, Pietsch T, Bader G, Yaspo ML, von Deimling A, Lichter P, Taylor MD, Gilbertson R, Ellison DW, Aldape K, Korshunov A, Kool M, Pfister SM: Molecular Classification of Ependymal Tumors across All CNS Compartments, Histopathological Grades, and Age Groups. *Cancer Cell* 2015; 27(5): 728-43
74. von Haken MS, White EC, Daneshvar-Shyesther L, Sih S, Choi E, Kalra R, Cogen PH: Molecular genetic analysis of chromosome arm 17p and chromosome arm 22q DNA sequences in sporadic pediatric ependymomas. *Genes Chromosomes Cancer* 1996; 17(1): 37-44
75. Ghasemi DR, Sill M, Okonechnikov K, Korshunov A, Yip S, Schutz PW, Scheie D, Kruse A, Harter PN, Kastelan M, Wagner M, Hartmann C, Benzel J, Maass KK, Khasraw M, Sträter R, Thomas C, Paulus W, Kratz CP, Witt H, Kawauchi D, Herold-Mende C, Sahm F, Brandner S, Kool M, Jones DTW, von Deimling A, Pfister SM, Reuss DE, Pajtler KW: MYCN amplification drives an aggressive form of spinal ependymoma. *Acta Neuropathol.* 2019; 138(6): 1075-1089
76. Houten JK, Weiner HL: Pediatric intramedullary spinal cord tumors: special considerations. *J Neurooncol.* 2000; 47(3): 225-30
77. Epstein FJ, Farmer JP: Pediatric spinal cord tumor surgery. *Neurosurg Clin N Am.* 1990; 1(3): 569-90

78. Jallo GI, Kothbauer KF, Epstein F: Intraspinal tumors in infants and children. In: Youman's neurological surgery, Vol. 4, 5th edition. Winn HR eds WB Saunders Publ, Philadelphia, 2004, pp 3707–16.
79. Steinbok P, Cochrane DD, Poskitt K: Intramedullary spinal cord tumors in children. *Neurosurg Clin N Am.* 1992; 3(4): 931-45
80. Yao KC, McGirt MJ, Chaichana KL, Constantini S, Jallo GI: Risk factors for progressive spinal deformity following resection of intramedullary spinal cord tumors in children: an analysis of 161 consecutive cases. *J Neurosurg.* 2007; 107(6 Suppl): 463-8
81. Kiwak KJ, Deray MJ, Shields WD: Torticollis in three children with syringomyelia and spinal cord tumor. *Neurology* 1983; 33(7): 946-8
82. Rifkinson-Mann S, Wisoff JH, Epstein F: The association of hydrocephalus with intramedullary spinal cord tumors: a series of 25 patients. *Neurosurgery* 1990; 27(5): 749-54
83. Manzano G, Green BA, Vanni S, Levi AD: Contemporary management of adult intramedullary spinal tumors-pathology and neurological outcomes related to surgical resection. *Spinal Cord* 2008; 46(8): 540-6
84. Brotchi J, Dewitte O, Levivier M, Balériaux D, Vandesteene A, Raftopoulos C, Flament-Durand J, Noterman J: A survey of 65 tumors within the spinal cord: surgical results and the importance of preoperative magnetic resonance imaging. *Neurosurgery* 1991; 29(5): 651-6
85. Rossi A, Gandolfo C, Morana G, Tortori-Donati P: Tumors of the spine in children. *Neuroimaging Clin N Am.* 2007; 17(1): 17-35
86. Seo HS, Kim JH, Lee DH, Lee YH, Suh SI, Kim SY, Na DG: Nonenhancing intramedullary astrocytomas and other MR imaging features: a retrospective study and systematic review. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010; 31(3): 498-503
87. Cacchione A, Mastronuzzi A, Cefalo MG, Colafati GS, Diomedei-Camassei F, Rizzi M, De Benedictis A, Carai A: Pediatric spinal glioblastoma of the conus medullaris: a case report of long survival. *Chin J Cancer.* 2016; 35: 44
88. Huisman TA: Pediatric tumors of the spine. *Cancer Imaging.* 2009;9 Spec No A(Special issue A): S45-8
89. Balériaux DL: Spinal cord tumors. *Eur Radiol.* 1999; 9(7): 1252-8

90. Miyazawa N, Hida K, Iwasaki Y, Koyanagi I, Abe H: MRI at 1.5 T of intramedullary ependymoma and classification of pattern of contrast enhancement. *Neuroradiology* 2000; 42(11): 828-32
91. Choi JY, Chang KH, Yu IK, Kim KH, Kwon BJ, Han MH, Kim IO: Intracranial and spinal ependymomas: review of MR images in 61 patients. *Korean J Radiol.* 2002; 3(4): 219-28
92. Patel U, Pinto RS, Miller DC, Handler MS, Rorke LB, Epstein FJ, Kricheff II: MR of spinal cord ganglioglioma. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1998; 19(5): 879-87
93. Epstein FJ, Farmer JP, Schneider SJ: Intraoperative ultrasonography: an important surgical adjunct for intramedullary tumors. *J Neurosurg.* 1991; 74(5): 729-33
94. Eiselsberg AV, Ranzi E: Über die chirurgische Behandlung der Hirn- und Rückenmarkstumoren. *Arch Klin Chir* 1913; 102: 309–468
95. Elsberg CA, Beer E: The operability of intramedullary tumors of the spinal cord. A report of two operations with remarks upon the extrusion of intraspinal tumors. *Am J Med Sci* 1911; 142: 636–647
96. Wood EH, Berne AS, Taveras JM: The value of radiation therapy in the management of intrinsic tumors of the spinal cord. *Radiology* 1954; 63(1): 11-24
97. Morota N, Deletis V, Constantini S, Kofler M, Cohen H, Epstein FJ: The role of motor evoked potentials during surgery for intramedullary spinal cord tumors. *Neurosurgery* 1997; 41(6): 1327-36
98. Epstein FJ, Farmer JP: Trends in surgery: laser surgery, use of the cavitron, and debulking surgery. *Neurol Clin.* 1991; 9(2): 307-15
99. Herrmann HD, Neuss M, Winkler D: Intramedullary spinal cord tumors resected with CO2 laser microsurgical technique: recent experience in fifteen patients. *Neurosurgery* 1988; 22(3): 518-22
100. Jallo GI, Kothbauer KF, Epstein FJ: Contact laser microsurgery. *Childs Nerv Syst.* 2002; 18(6-7): 333-6
101. Raimondi AJ, Gutierrez FA, Di Rocco C: Laminotomy and total reconstruction of the posterior spinal arch for spinal canal surgery in childhood. *J Neurosurg.* 1976; 45(5): 555-60

102. Dohrmann GJ, Rubin JM: Intraoperative ultrasound imaging of the spinal cord: syringomyelia, cysts, and tumors--a preliminary report. *Surg Neurol.* 1982; 18(6): 395-9
103. Kumar A, Deopujari CE, Karmarkar VS: Dorsal root entry zone approach in ventral and eccentric intramedullary tumors: A report of 2 cases. *Asian J Neurosurg.* 2012; 7(1): 32-5
104. Epstein FJ, Ozek M: The plated bayonet: a new instrument to facilitate surgery for intra-axial neoplasms of the spinal cord and brain stem. Technical note. *J Neurosurg.* 1993; 78(3): 505-7
105. Klekamp J: Spinal ependymomas. Part 1: Intramedullary ependymomas. *Neurosurg Focus.* 2015; 39(2): E6
106. Abbott R, Feldstein N, Wisoff JH, Epstein FJ: Osteoplastic laminotomy in children. *Pediatr Neurosurg.* 1992; 18(3): 153-6
107. Nash CL Jr, Lorig RA, Schatzinger LA, Brown RH: Spinal cord monitoring during operative treatment of the spine. *Clin Orthop Relat Res.* 1977; 126: 100-5
108. Goh KY, Muszynski CA, Teo JG, Constantini S, Epstein FJ: Excision of spinal intramedullary tumors. In: *Operative neurosurgery.* Kaye A Black P eds Churchill Livingstone Publ, London, 2000, pp 1947--59.
109. Jones SJ, Buonamassa S, Crockard HA: Two cases of quadriparesis following anterior cervical discectomy, with normal perioperative somatosensory evoked potentials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003; 74(2): 273-6
110. Patton HD, Amassian VE: Single and multiple-unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. *J Neurophysiol.* 1954;17(4): 345-63
111. Sala F, Bricolo A, Faccioli F, Lanteri P, Gerosa M: Surgery for intramedullary spinal cord tumors: the role of intraoperative (neurophysiological) monitoring. *Eur Spine J.* 2007;16 Suppl 2(Suppl 2): S130-9
112. Kothbauer KF: Intraoperative neurophysiologic monitoring for intramedullary spinal-cord tumor surgery. *Neurophysiol Clin.* 2007; 37(6): 407-14
113. Woodforth IJ, Hicks RG, Crawford MR, Stephen JP, Burke DJ: Variability of motor-evoked potentials recorded during nitrous oxide anesthesia from the tibialis anterior muscle after transcranial electrical stimulation. *Anesth Analg.* 1996; 82(4): 744-9

114. Kothbauer KF, Deletis V, Epstein FJ: Motor-evoked potential monitoring for intramedullary spinal cord tumor surgery: correlation of clinical and neurophysiological data in a series of 100 consecutive procedures. *Neurosurg Focus*. 1998;4(5): e1
115. Lieberman JA, Lyon R, Feiner J, Diab M, Gregory GA: The effect of age on motor evoked potentials in children under propofol/isoflurane anesthesia. *Anesth Analg*. 2006; 103(2): 316-21
116. De Jonge T, Slullitel H, Dubousset J, Miladi L, Wicart P, Illés T: Late-onset spinal deformities in children treated by laminectomy and radiation therapy for malignant tumours. *Eur Spine J*. 2005; 14(8): 765-71
117. Eyster EF, Wilson CB: Radiation myelopathy. *J Neurosurg*. 1970; 32: 414-420
118. Wong CS, Fehlings MG, Sahgal A: Pathobiology of radiation myelopathy and strategies to mitigate injury. *Spinal Cord* 2015; 53(8): 574-80
119. Avizonis VN, Fuller DB, Thomson JW, Walker MJ, Nilsson DE, Menlove RL: Late effects following central nervous system radiation in a pediatric population. *Neuropediatrics* 1992; 23(5): 228-34
120. Minehan KJ, Brown PD, Scheithauer BW, Krauss WE, Wright MP: Prognosis and treatment of spinal cord astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009; 73(3): 727-33
121. Kotecha R, Mehta MP, Chang EL, Brown PD, Suh JH, Lo SS, Das S, Samawi HH, Keith J, Perry J, Sahgal A: Updates in the management of intradural spinal cord tumors: a radiation oncology focus. *Neuro Oncol*. 2019; 21(6): 707-718
122. Duffner PK, Horowitz ME, Krischer JP, Friedman HS, Burger PC, Cohen ME, Sanford RA, Mulhern RK, James HE, Freeman CR, Glen Seidel F, Kun LE: Postoperative chemotherapy and delayed radiation in children less than three years of age with malignant brain tumors. *N Engl J Med*. 1993; 328(24): 1725-31
123. Allen JC, Aviner S, Yates AJ, Boyett JM, Cherlow JM, Turski PA, Epstein F, Finlay JL: Treatment of high-grade spinal cord astrocytoma of childhood with "8-in-1" chemotherapy and radiotherapy: a pilot study of CCG-945. Children's Cancer Group. *J Neurosurg*. 1998; 88(2): 215-20
124. Lowis SP, Pizer BL, Coakham H, Nelson RJ, Bouffet E: Chemotherapy for spinal cord astrocytoma: can natural history be modified? *Childs Nerv Syst*. 1998; 14(7): 317-21

125. Gnekow AK, Kandels D, Tilburg CV, Azizi AA, Opocher E, Stokland T, Driever PH, Schouten-van Meeteren AYN, Thomale UW, Schuhmann MU, Czech T, Goodden JR, Warmuth-Metz M, Bison B, Avula S, Kortmann RD, Timmermann B, Pietsch T, Witt O: SIOP-E-BTG and GPOH Guidelines for Diagnosis and Treatment of Children and Adolescents with Low Grade Glioma. *Klin Padiatr.* 2019; 231(3): 107-135
126. Del Bufalo F, Carai A, Figà-Talamanca L, Pettorini B, Mallucci C, Giangaspero F, Antonelli M, Badiali M, Moi L, Bianco G, Cacchione A, Locatelli F, Ferretti E, Mastronuzzi A: Response of recurrent BRAFV600E mutated ganglioglioma to Vemurafenib as single agent. *J Transl Med.* 2014; 12: 356
127. Cacchione A, Lodi M, Carai A, Miele E, Tartaglia M, Megaro G, Del Baldo G, Alessi I, Colafati GS, Carboni A, Boccuto L, Diomedei Camassei F, Catanzaro G, Po A, Ferretti E, Pedace L, Pizzi S, Folgiero V, Pezzullo M, Corsetti T, Secco DE, Cefalo MG, Locatelli F, Mastronuzzi A: Upfront treatment with mTOR inhibitor everolimus in pediatric low-grade gliomas: A single-center experience. *Int J Cancer.* 2021; 148: 2522-2534
128. Gläsker S, Vergauwen E, Koch CA, Kutikov A, Vortmeyer AO: Von Hippel-Lindau Disease: Current Challenges and Future Prospects. *Onco Targets Ther.* 2020; 13: 5669-5690
129. Lonjon M, Goh KY, Epstein FJ: Intramedullary spinal cord ependymomas in children: treatment, results and follow-up. *Pediatr Neurosurg.* 1998; 29(4): 178-83
130. Nadkarni TD, Rekate HL: Pediatric intramedullary spinal cord tumors. Critical review of the literature. *Childs Nerv Syst.* 1999; 15(1): 17-28
131. Kucia EJ, Bambakidis NC, Chang SW, Spetzler RF: Surgical technique and outcomes in the treatment of spinal cord ependymomas, part 1: intramedullary ependymomas. *Neurosurgery* 2011; 68(1 Suppl Operative): 57-63
132. Tachdjian MO, Matson DD: Orthopaedic aspects of intraspinal tumors in infants and children. *J Bone Joint Surg Am.* 1965; 47: 223-48
133. Katsumi Y, Honma T, Nakamura T: Analysis of cervical instability resulting from laminectomies for removal of spinal cord tumor. *Spine (Phila Pa 1976)* 1989; 14(11): 1171-6
134. Yucesoy K, Sonntag VK: Terminology confusion in spinal surgery: laminotomy, laminoplasty, laminectomy. *J Neurosurg.* 2000; 92(2): 371
135. McGirt MJ, Chaichana KL, Atiba A, Bydon A, Witham TF, Yao KC, Jallo GI: Incidence of spinal deformity after resection of intramedullary spinal cord

tumors in children who underwent laminectomy compared with laminoplasty. *J Neurosurg Pediatr.* 2008; 1(1): 57-62

136. Jallo GI, Danish S, Velasquez L, Epstein F: Intramedullary low-grade astrocytomas: long-term outcome following radical surgery. *J Neurooncol.* 2001; 53(1): 61-6
137. Seki T, Hida K, Yano S, Aoyama T, Koyanagi I, Houkin K: Surgical Outcomes of High-Grade Spinal Cord Gliomas. *Asian Spine J.* 2015; 9(6): 935-41
138. Sandler HM, Papadopoulos SM, Thornton AF Jr, Ross DA: Spinal cord astrocytomas: results of therapy. *Neurosurgery* 1992; 30(4): 490-3
139. Lang FF, Epstein FJ, Ransohoff J, Allen JC, Wisoff J, Abbott IR, Miller DC: Central nervous system gangliogliomas. Part 2. Clinical outcome. *J Neurosurg* 1993; 79: 867–873
140. Samartzis D, Gillis CC, Shih P, O'Toole JE, Fessler RG: Intramedullary Spinal Cord Tumors: Part II-Management Options and Outcomes. *Global Spine J.* 2016; 6(2): 176-85
141. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D: The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021; 372: n71
142. Klekamp J, Samii M: Introduction of a score system for the clinical evaluation of patients with spinal processes. *Acta Neurochir (Wien).* 1993; 123(3-4): 221-3
143. Bansal S, Ailawadhi P, Suri A, Kale SS, Sarat Chandra P, Singh M, Kumar R, Sharma BS, Mahapatra AK, Sharma MC, Sarkar C, Bithal P, Dash HH, Gaikwad S, Mishra NK: Ten years' experience in the management of spinal intramedullary tumors in a single institution. *J Clin Neurosci.* 2013; 20(2): 292-8
144. Kutluk T, Varan A, Kafalı C, Hayran M, Söylemezoğlu F, Zorlu F, Aydın B, Yalçın B, Akyüz C, Büyükpamukçu M: Pediatric intramedullary spinal cord tumors: a single center experience. *Eur J Paediatr Neurol.* 2015; 19(1): 41-7
145. Innocenzi G, Raco A, Cantore G, Raimondi AJ: Intramedullary astrocytomas and ependymomas in the pediatric age group: a retrospective study. *Childs Nerv Syst.* 1996; 12(12): 776-80

146. Kushel YV, Belova YD: Comparative epidemiology of adult and pediatric intramedullary spinal cord tumors. *Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko*. 2015; 79(6): 22-28
147. Ebert C, von Haken M, Meyer-Puttlitz B, Wiestler OD, Reifenberger G, Pietsch T, von Deimling A: Molecular genetic analysis of ependymal tumors. NF2 mutations and chromosome 22q loss occur preferentially in intramedullary spinal ependymomas. *Am J Pathol*. 1999; 155(2): 627-32
148. Ebner FH, Roser F, Falk M, Hermann S, Honegger J, Tatagiba M: Management of intramedullary spinal cord lesions: interdependence of the longitudinal extension of the lesion and the functional outcome. *Eur Spine J*. 2010; 19(4): 665-9
149. Muzumdar D, Bhatt Y, Sheth J: Intramedullary cervical neurenteric cyst mimicking an abscess. *Pediatr Neurosurg*. 2008; 44(1): 55-61
150. Guzel A, Tatli M, Yilmaz F, Bavbek M: Unusual presentation of cervical spinal intramedullary arachnoid cyst in childhood: case report and review of the literature. *Pediatr Neurosurg*. 2007; 43(1): 50-3
151. Ciappetta P, Salvati M, Capoccia G, Artico M, Raco A, Fortuna A: Spinal glioblastomas: report of seven cases and review of the literature. *Neurosurgery* 1991; 28(2): 302-6
152. Raco A, Piccirilli M, Landi A, Lenzi J, Delfini R, Cantore G: High-grade intramedullary astrocytomas: 30 years' experience at the Neurosurgery Department of the University of Rome "Sapienza". *J Neurosurg Spine*. 2010; 12(2): 144-53
153. Townsend N, Handler M, Fleitz J, Foreman N: Intramedullary spinal cord astrocytomas in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2004; 43(6): 629-32
154. Karikari IO, Nimjee SM, Hodges TR, Cutrell E, Hughes BD, Powers CJ, Mehta AI, Hardin C, Bagley CA, Isaacs RE, Haglund MM, Friedman AH: Impact of tumor histology on resectability and neurological outcome in primary intramedullary spinal cord tumors: a single-center experience with 102 patients. *Neurosurgery* 2011; 68(1): 188-97
155. Sala F, Palandri G, Basso E, Lanteri P, Deletis V, Faccioli F, Bricolo A: Motor evoked potential monitoring improves outcome after surgery for intramedullary spinal cord tumors: a historical control study. *Neurosurgery* 2006; 58(6): 1129-43
156. Ille S, Wagner A, Joerger AK, Wostrack M, Meyer B, Shiban E: Predictive Value of Transcranial Evoked Potential Monitoring for Intramedullary Spinal Cord Tumors. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2021; 82(4): 325-332

157. Milicevic M, Solari D, Illic R, Frio F, Stanimirovic A, Savic D, Somma T, Cavallo LM, Grujicic D: The Impact of Intraoperative Monitoring on Extent of Resection and Long-Term Neurological Outcomes: A Series of 39 Intramedullary Ependimomas. *Turk Neurosurg.* 2020; 30(2): 252-262
158. Sandalcioglu IE, Gasser T, Asgari S, Lazorisak A, Engelhorn T, Egelhof T, Stolke D, Wiedemayer H: Functional outcome after surgical treatment of intramedullary spinal cord tumors: experience with 78 patients. *Spinal Cord* 2005; 43(1): 34-41
159. Sahu RK, Das KK, Bhaisora KS, Singh AK, Mehrotra A, Srivastava AK, Sahu RN, Jaiswal AK, Behari S: Pediatric intramedullary spinal cord lesions: Pathological spectrum and outcome of surgery. *J Pediatr Neurosci.* 2015; 10(3): 214-21
160. Garcés-Ambrossi GL, McGirt MJ, Mehta VA, Sciubba DM, Witham TF, Bydon A, Wolinsky JP, Jallo GI, Gokaslan ZL: Factors associated with progression-free survival and long-term neurological outcome after resection of intramedullary spinal cord tumors: analysis of 101 consecutive cases. *J Neurosurg Spine.* 2009; 11(5): 591-9
161. Choi I, Hyun SJ, Kang JK, Rhim SC: Combined muscle motor and somatosensory evoked potentials for intramedullary spinal cord tumour surgery. *Yonsei Med J.* 2014; 55(4): 1063-71
162. Ononiwu C, Mehta V, Bettgowda C, Jallo G: Pediatric spinal glioblastoma multiforme: current treatment strategies and possible predictors of survival. *Childs Nerv Syst.* 2012; 28(5): 715-20
163. Winograd E, Pencovich N, Yalon M, Soffer D, Beni-Adani L, Constantini S: Malignant transformation in pediatric spinal intramedullary tumors: case-based update. *Childs Nerv Syst.* 2012; 28(10): 1679-86
164. Goh KY, Velasquez L, Epstein FJ: Pediatric intramedullary spinal cord tumors: is surgery alone enough? *Pediatr Neurosurg.* 1997; 27(1): 34-9
165. Mzell D, Gerber NU, von Hoff K, Deinlein F, Krauss J, Warmuth-Metz M, Kortmann RD, Pietsch T, Driever PH, Quehenberger F, Urban C, Rutkowski S: Ependymoma of the spinal cord in children and adolescents: a retrospective series from the HIT database. *J Neurosurg Pediatr.* 2010; 6(2): 137-44
166. Khalid SI, Kelly R, Adogwa O, Carlton A, Woodward J, Ahmed S, Khanna R, Bagley C, Cheng J, Shah S, Mehta AI: Pediatric Spinal Ependymomas: An Epidemiologic Study. *World Neurosurg.* 2018; 115: e119-e128

167. Guss ZD, Moningi S, Jallo GI, Cohen KJ, Wharam MD, Terezakis SA: Management of pediatric spinal cord astrocytomas: outcomes with adjuvant radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013; 85(5): 1307-11
168. Yang S, Yang X, Hong G: Surgical treatment of one hundred seventy-four intramedullary spinal cord tumors. *Spine (Phila Pa 1976)* 2009; 34(24): 2705-10
169. Guo S, Xing Y: A review on five cases of intramedullary dermoid cyst. *Childs Nerv Syst.* 2014; 30(4): 659-64
170. Jallo GI, Freed D, Epstein FJ. Spinal cord gangliogliomas: a review of 56 patients. *J Neurooncol.* 2004; 68(1): 71-7
171. Abdel-Wahab M, Etuk B, Palermo J, Shirato H, Kresl J, Yapicier O, Walker G, Scheithauer BW, Shaw E, Lee C, Curran W, Thomas T, Markoe A: Spinal cord gliomas: A multi-institutional retrospective analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 64(4): 1060-71
172. Ahmed R, Menezes AH, Torner JC: Role of resection and adjuvant therapy in long-term disease outcomes for low-grade pediatric intramedullary spinal cord tumors. *J Neurosurg Pediatr.* 2016; 18(5): 594-601
173. Noh T, Vogt MS, Pruitt DW, Hummel TR, Mangano FT: Pediatric intramedullary spinal cord tumor outcomes using the WeeFIM scale. *Childs Nerv Syst.* 2018; 34(9): 1753-1758
174. Wang K, Zhao J, Zhang Y, Su Y: Pediatric intramedullary schwannoma with syringomyelia: a case report and literature review. *BMC Pediatr.* 2018; 18(1): 374
175. Landi A, Grasso G, Gregori F, Iacopino G, Ruggeri A, Delfini R: Isolated Pediatric Intramedullary Schwannoma: Case Report and Review of Literature. *World Neurosurg.* 2018; 115: 417-420
176. Işık N, Balak N, Silav G, Elmaci I: Pediatric intramedullary teratomas. *Neuropediatrics* 2008; 39(4): 196-9
177. Trybula SJ, Wadhvani NR, Mohammad LM, Lam SK, Lenzen AC, Alden TD: Pediatric spinal intramedullary anaplastic myxopapillary ependymoma: a case report. *Childs Nerv Syst.* 2022; 38(1): 223-227
178. Santoro A, Piccirilli M, Brunetto GM, Delfini R, Cantore G: Intramedullary cavernous angioma of the spinal cord in a pediatric patient, with multiple cavernomas, familial occurrence and partial spontaneous regression: case report and review of the literature. *Childs Nerv Syst.* 2007; 23(11): 1319-26

179. Garber ST, Bollo RJ, Riva-Cambrin JK: Pediatric spinal pilomyxoid astrocytoma. *J Neurosurg Pediatr.* 2013; 12(5): 511-6
180. O'Halloran PJ, Farrell M, Caird J, Capra M, O'Brien D: Paediatric spinal glioblastoma: case report and review of therapeutic strategies. *Childs Nerv Syst.* 2013; 29(3): 367-74
181. Mora J, Cruz O, Gala S, Navarro R: Successful treatment of childhood intramedullary spinal cord astrocytomas with irinotecan and cisplatin. *Neuro Oncol.* 2007; 9(1): 39-46
182. Sun M, Wang L, Lu D, Zhao Z, Teng L, Wang W, Piao Y: Concomitant KIAA1549-BRAF fusion and IDH mutation in Pediatric spinal cord astrocytoma: a case report and literature review. *Brain Tumor Pathol.* 2021; 38(2): 132-137
183. Serra SM, Dabdoub CB, da Cunha AH, Salazar B, Lima TP, Azevedo-Filho HC: Disseminated glioneuronal tumor with neuropil-like islands of the spinal cord: a distinctive entity. *World Neurosurg.* 2013; 80(5): 655.e1-5
184. Mobley B, Kalani MY, Harsh GR 4th, Edwards MS, Vogel H: Papillary tumor of the spinal cord: report of 2 cases. *Am J Surg Pathol.* 2009; 33(8): 1191-7
185. Demlova R, Melicharkova K, Rehak Z, Kren L, Oslejskova H, Sterba J: Successful use of metronomic vinblastine and fluorothymidine pet imaging for the management of intramedullary spinal cord anaplastic oligoastrocytoma in a child. *Curr Oncol.* 2014; 21(6): e790-3
186. Paraskevopoulos D, Patsalas I, Karkavelas G, Foroglou N, Magras I, Selviaridis P: Pilomyxoid astrocytoma of the cervical spinal cord in a child with rapid progression into glioblastoma: case report and literature review. *Childs Nerv Syst.* 2011; 27(2): 313-21
187. Oishi M, Fujisawa H, Tsuchiya K, Nakashima Y: Spinal cord subependymoma mimicking syringomyelia in a child: a case report. *Childs Nerv Syst.* 2021; 37(8): 2667-2671
188. Schneider C, Hidalgo ET, Schmitt-Mechelke T, Kothbauer KF: Quality of life after surgical treatment of primary intramedullary spinal cord tumors in children. *J Neurosurg Pediatr.* 2014; 13(2): 170-7
189. Kim NR, Suh YL, Shin HJ: Thoracic pediatric intramedullary schwannoma: report of a case. *Pediatr Neurosurg.* 2009; 45(5): 396-401
190. Ferrara P, Costa S, Rigante D, Mule A, D'Aleo C, Pulitanò S, Belli P, Menchinelli P, Caldarelli M: Intramedullary epidermoid cyst presenting with abnormal urological manifestations. *Spinal Cord* 2003; 41(11): 645-8

191. Gendle C, Salunke P, Karthigeyan M, Gupta K: Spinal Cavernoma in an Infant: A Rare Pathological Entity with an Atypical Presentation. *Pediatr Neurosurg*. 2020; 55(4): 210-214
192. Roonprapunt C, Silvera VM, Setton A, Freed D, Epstein FJ, Jallo GI: Surgical management of isolated hemangioblastomas of the spinal cord. *Neurosurgery* 2001; 49(2): 321-7
193. Okuda T, Hata N, Suzuki SO, Yoshimoto K, Arimura K, Amemiya T, Akagi Y, Kuga D, Oba U, Koga Y, Ohga S, Iwaki T, Iihara K: Pediatric ganglioglioma with an H3 K27M mutation arising from the cervical spinal cord. *Neuropathology* 2018; 38(4): 422-427
194. Bhushanam TV, Rajesh A, Linga VG, Uppin MS, Malik M: Primary intramedullary non-Hodgkin's lymphoma in an immunocompetent child. *Spinal Cord* 2014; 52 Suppl 2: S21-3
195. Eigenbrod S, Thon N, Jansen N, Janssen H, Mielke J, Rüter M, la Fougère C, Peraud A, Egensperger R, Kretschmar H: Intramedullary pilomyxoid astrocytoma with intracerebral metastasis exhibiting oligodendroglioma-like features. *Rare Tumors* 2012; 4(2): e30
196. Noudel R, Litré F, Vinchon M, Patey M, Rousseaux P: Intramedullary spinal cord cavernous angioma in children: case report and literature review. *Childs Nerv Syst*. 2008; 24(2): 259-63
197. Arslan E, Kuzeyli K, Acar Arslan E: Intraspinal lipomas without associated spinal dysraphism. *Iran Red Crescent Med J*. 2014; 16(5): e11423
198. Fazio MG, Kil AM, Rooks VJ, Biega TJ: Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of an intramedullary epidermoid cyst with dorsal dermal sinus tract in a toddler. *Case Rep Radiol*. 2013; 2013: 878713
199. Madhukar M, Maller VG, Choudhary AK, Iantosca MR, Specht CS, Dias MS. Primary intramedullary spinal cord germinoma: *J Neurosurg Pediatr*. 2013; 11(5): 605-9
200. Nam DH, Cho BK, Kim YM, Chi JG, Wang KC: Intramedullary anaplastic oligodendroglioma in a child. *Childs Nerv Syst*. 1998; 14(3): 127-30
201. Morais BA, Cardeal DD, Ribeiro E, Ribeiro R, Frassetto FP, Andrade FG, Matushita H, Teixeira MJ: Hydrocephalus: a rare initial manifestation of sporadic intramedullary hemangioblastoma: Intramedullary hemangioblastoma presenting as hydrocephalus. *Childs Nerv Syst*. 2017; 33(8): 1399-1403

202. Jarrar SM, Daoud SS, Jbarah OF, Albustami IS, Daise MA: Primary cervical glioblastoma multiforme as a presentation of constitutional mismatch repair deficiency: Case report and literature review. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021; 64: 102263
203. O'Brien M, Curtis C, D'Hemecourt P, Proctor M: Case report: a case of persistent back pain and constipation in a 5-year-old boy. *Phys Sportsmed*. 2009; 37(1): 133-7
204. Hicdonmez T, Suslu HT, Yavuzer D, Tatarli N: Paediatric ganglioglioma of the conus medullaris. *J Clin Neurosci*. 2011; 18(8): 1124-6
205. Kwon OK, Wang KC, Kim CJ, Kim IO, Chi JG, Cho BK: Primary intramedullary spinal cord primitive neuroectodermal tumor with intracranial seeding in an infant. *Childs Nerv Syst*. 1996; 12(10): 633-6
206. Lalitha AV, Rout P, D Souza F, Shailesh, Rao S: Spinal intramedullary neuroepithelial (ependymal) cyst. A rare cause of treatable acute paraparesis. *Indian J Pediatr*. 2006; 73(10): 945-6
207. Miyoshi Y, Yasuhara T, Omori M, Date I: Infantile cervical intramedullary cavernous angioma manifesting as hematomyelia. Case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2010; 50(8): 677-82
208. Kuhn EN, Muthigi A, Frino J, Powers AK: The use of dual growing rods to correct spinal deformity secondary to a low-grade spinal cord astrocytoma. *J Surg Case Rep*. 2015; 2015(10): rjv128
209. Vila Mengual M, Miranda Lloret P, López González A, Simal JA, Alvarez Garijo JA: Spinal cord lipoma without dysraphism in the infancy that extends intracranially. Case report and review of the literature. *Surg Neurol*. 2009; 71(5): 613-5
210. Caroli E, Salvati M, Ferrante L: Spinal glioblastoma with brain relapse in a child: clinical considerations. *Spinal Cord* 2005; 43(9): 565-7
211. Aysun S, Cinbiş M, Ozcan OE: Intramedullary astrocytoma presenting as spinal muscular atrophy. *J Child Neurol*. 1993; 8(4): 354-6
212. Larson DB, Hedlund GL: Non-enhancing pilocytic astrocytoma of the spinal cord. *Pediatr Radiol*. 2006; 36(12): 1312-5
213. Kumar A, Chandra PS, Bisht A, Garg A, Mahapatra AK, Sharma MC: Successful surgical excision of a nondysraphic holodorsal intramedullary lipoma in a 14-month-old child. *Pediatr Neurosurg*. 2011; 47(4): 272-4
214. Chacko AG, Chandy MJ: Favorable outcome after radical excision of a 'Holocord' astrocytoma. *Clin Neurol Neurosurg*. 2000; 102(4): 240-242

215. Aithala GR, Sztrihai L, Amirlak I, Devadas K, Ohlsson I: Spinal arachnoid cyst with weakness in the limbs and abdominal pain. *Pediatr Neurol.* 1999; 20(2): 155-6
216. Mohindra S, Rane S, Gupta SK: Symptomatic apoplexy in intramedullary ependymoma: a report of a pediatric patient. *Pediatr Neurosurg.* 2011; 47(5): 369-71
217. Huang BY, Liu HL, Yu CJ: Isolated Intramedullary Spinal Rosai-Dorfman Disease: A Case Report and Literature Review. *World Neurosurg.* 2016; 88: 694.e11-694.e15
218. Apostolopoulou K, Andalib A, Zaki H, deLacy P: Diastematomyelia type I associated with intramedullary lipoma and dermoid cyst. *Childs Nerv Syst.* 2021; 37(9): 2949-2952
219. Hader WJ, Steinbok P, Poskitt K, Hendson G: Intramedullary spinal teratoma and diastematomyelia. Case report and review of the literature. *Pediatr Neurosurg.* 1999; 30(3): 140-5
220. Kumar S, Maheshwari V, Kumar A, Dhurvey D: Spectrum of Complications in a Case of Intramedullary Dermoid. *World Neurosurg.* 2020; 136: 37-43
221. Maggi G, Aliberti F, Colucci MR, Petrone G, Dorato P, De Giorgi AM: Spinal intramedullary angioliipoma. *Childs Nerv Syst.* 1996; 12(6): 346-9
222. Abel TJ, Chowdhary A, Thapa M, Rutledge JC, Geyer JR, Ojemann J, Avellino AM: Spinal cord pilocytic astrocytoma with leptomeningeal dissemination to the brain. Case report and review of the literature. *J Neurosurg.* 2006; 105(6 Suppl): 508-14
223. Hayashi Y, Nakada M, Mohri M, Murakami H, Kawahara N, Hamada J: Ganglioglioma of the thoracolumbar spinal cord in a patient with neurofibromatosis type 1: a case report and literature review. *Pediatr Neurosurg.* 2011; 47(3): 210-3
224. Shimizu T, Saito N, Aihara M, Kurihara H, Nakazato Y, Ueki K, Sasaki T: Primary spinal oligoastrocytoma: a case report. *Surg Neurol.* 2004; 61(1): 77-81
225. Medved F, Seiz M, Baur MO, Neumaier-Probst E, Tuettenberg J: Thoracic intramedullary arachnoid cyst in an infant. *J Neurosurg Pediatr.* 2009;3(2): 132-6
226. Kim CH, Wang KC, Kim SK, Chung YN, Choi YL, Chi JG, Cho BK: Spinal intramedullary lipoma: report of three cases. *Spinal Cord* 2003; 41(5): 310-5

227. Bayar MA, Gokcek C, Erdem Y, Kilic C, Celik H, Edebali N, Yasitli U, Tekiner A: Intramedullary spinal epidermoid associated with an intramedullary lipoma. *Pediatr Neurosurg.* 2007; 43(5): 418-20
228. Alexiou GA, Siozos G, Stefanaki K, Moschovi M, Prodromou N: Intramedullary spinal cord primitive neuroectodermal tumor presenting with hydrocephalus. *J Child Neurol.* 2013; 28(2): 246-50
229. Faheem M, Zeeshan Q, Ojha B, Agrawal P: Thoracic intramedullary chordoma without bone involvement: a rare clinical entity. *BMJ Case Rep.* 2016; 2016: bcr2016216101
230. Vassilyadi M, Michaud J: Hydrocephalus as the initial presentation of a spinal cord astrocytoma associated with leptomeningeal spread. *Pediatr Neurosurg.* 2005; 41(1): 29-34
231. Iannelli A, Lupi G, Castagna M, Valleriani A, Becherini F: Intramedullary capillary hemangioma associated with hydrocephalus in an infant. *J Neurosurg.* 2005; 103(3 Suppl): 272-6
232. Cataltepe O, Berker M, Akalan N: A giant intramedullary spinal epidermoid cyst of the cervicothoracic region. *Pediatr Neurosurg.* 2004; 40(3): 120-3
233. Theret E, Litre CF, Lefebvre F, Eap C, Duntze J, Scherpereel B, Rousseaux P: Huge intramedullary neurenteric cyst with intrathoracic development in a 1 month-old boy: excision through the anterior approach. A case report and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien).* 2010; 152(3): 481-3
234. Aslanabadi S, Azhough R, Motlagh PS, Hadidchi S, Tabrizi AD, Zonouzy KK: Intramedullary spinal cord ganglioglioma presenting with abnormal abdominal wall movement. Case report. *Neurosurg Focus.* 2004; 17(4): ECP2
235. Kurisaka M, Moriki A, Mori K, Sonobe H: Primary yolk sac tumor in the spinal cord. *Childs Nerv Syst.* 1998; 14(11): 653-7
236. Felice KJ, DiMario FJ: Cervicomedullary astrocytoma simulating a neuromuscular disorder. *Pediatr Neurol.* 1999; 20(1): 78-80
237. Agrawal D, Suri A, Mahapatra AK, Sharma MC: Intramedullary neurenteric cyst presenting as infantile paraplegia: a case and review. *Pediatr Neurosurg.* 2002; 37(2): 93-6
238. Peraud A, Herms J, Schlegel J, Müller P, Kretzschmar H, Tonn JC: Recurrent spinal cord astrocytoma with intraventricular seeding. *Childs Nerv Syst.* 2004; 20(2): 114-8

239. Samak EM, Abdel Latif AM, Ghany WA, Hewedi IH, Amer A, Moharram H: Spinal intramedullary hamartoma with acute presentation in a 13-month old infant: case report. *J Neurosurg Pediatr.* 2016; 18(2): 177-82
240. Babayev R, Abbasov B, Ekşi MŞ: Thoracic intramedullary epidermoid cyst-timely fashion diagnosis and treatment. *Childs Nerv Syst.* 2015; 31(5): 793-6
241. Roux A, Mercier C, Larbrisseau A, Dube LJ, Dupuis C, Del Carpio R: Intramedullary epidermoid cysts of the spinal cord. Case report. *J Neurosurg.* 1992; 76(3): 528-33
242. Ebner FH, Schittenhelm J, Roser F, Scheel-Walter H, Tatagiba M, Schuhmann MU: Management of holocord pilocytic astrocytomas in children and adolescents: an update. *Pediatr Neurosurg.* 2012; 48(3): 133-40
243. Ushida T, Sonobe H, Mizobuchi H, Toda M, Tani T, Yamamoto H: Oligodendroglioma of the "widespread" type in the spinal cord. *Childs Nerv Syst.* 1998; 14(12): 751-5
244. Singh A, Chand K, Singh H, Sarkar C, Sharma MC: Atypical neurocytoma of the spinal cord in a young child. *Childs Nerv Syst.* 2007; 23(2): 207-11
245. Quinones-Hinojosa A, Gulati M, Lyon R, Gupta N, Yingling C: Spinal cord mapping as an adjunct for resection of intramedullary tumors: surgical technique with case illustrations. *Neurosurgery* 2002; 51(5): 1199-206
246. Tekkök IH, Palaoglu S, Erben A, Onol B: Intramedullary epidermoid cyst of the cervical spinal cord associated with an extraspinal neuroenteric cyst: case report. *Neurosurgery* 1992; 31(1): 121-5
247. Prasad VS, Basha A, Prasad BC, Reddy DR: Intraspinal tumour presenting as hydrocephalus in childhood. *Childs Nerv Syst.* 1994; 10(3): 156-7
248. Shen WC, Chiou TL, Lin TY: Dermal sinus with dermoid cyst in the upper cervical spine: case note. *Neuroradiology* 2000; 42(1): 51-3
249. Matsumura A, Takano S, Nagata M, Anno I, Nose T: Cervical intramedullary gliofibroma in a child: a case report and review of the literature. *Pediatr Neurosurg.* 2002; 36(2): 105-10
250. Hassall TE, Mitchell AE, Ashley DM: Carboplatin chemotherapy for progressive intramedullary spinal cord low-grade gliomas in children: three case studies and a review of the literature. *Neuro Oncol.* 2001; 3(4): 251-7

251. Grobelny BT, Weiner HL, Harter DH: Intramedullary spinal epidermoid presenting after thoracic meningocele repair: case report. *J Neurosurg Pediatr.* 2015; 15(6): 641-3
252. Ishiguro S, Nagashima T, Yamamoto K, Kanekawa K, Yoshida M, Kondoh T: An infantile large and extensive intramedullary mature spinal teratoma. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2011; 51(5): 393-6
253. Naim-ur-Rahman, Shahat AH, Obaideen AM, Ahmed K, Ahmed S. Intramedullary lipoma of the cervicodorsal spinal cord with intracranial extension: case report. *Surg Neurol.* 2006; 65(5): 486-9
254. Cai C, Shen C, Yang W, Zhang Q, Hu X: Intraspinal neurenteric cysts in children. *Can J Neurol Sci.* 2008; 35(5): 609-15
255. Kogler A, Orsolic K, Kogler V: Intramedullary lipoma of dorsocervicothoracic spinal cord with intracranial extension and hydrocephalus. *Pediatr Neurosurg.* 1998; 28(5): 257-60
256. Kodeeswaran M, Udesh R, Ramya L, Jothi Kumar S: Multiple cerebrospinal cavernous angiomas. *J Surg Case Rep.* 2016; 2016(9): rjw157